

Atopik Dermatit ve Çölyak Hastalığının Nadir Bir Birlikteliği

Rare Association of Celiac Disease with Atopic Dermatitis in A Child: Case Report

Deniz ÖZÇEKER,^a
Özden DURMUŞ GÖNÜLTAŞ,^b
Serdar CANTEZ,^c
Nermin GÜLER,^d
Özlem DURMAZ,^c
Mine GÜLLÜOĞLU,^e
Zeynep TAMAY^a

^aÇocuk İmmünoloji ve Allerji BD,

^bÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

^cÇocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji BD,

^dPatoloji AD,

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,

^eÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 01.04.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 07.09.2016

Bu olgu sunumu, 21. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi (25-29 Ekim 2014, Bodrum)'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Deniz ÖZÇEKER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,

Çocuk İmmünoloji ve Allerji BD, İstanbul,

TÜRKİYE/TURKEY

denizozceker@gmail.com

ÖZET Atopik dermatit (AD) çocuklarda en sık görülen kronik, tekrarlayıcı inflamatuvar deri hastalığıdır. Çölyak hastalığı (ÇH) ise glutenin tüketilmesi ile ortaya çıkan, çoğunlukla ince barsakların kronik inflamasyonu sonucu malabsorpsiyonla seyreden bir hastalıktır. Tip 1 diabetes mellitus, otoimmün tiroitid gibi otoimmün patogeneze sahip hastalıklarla birlikte görülme sıklığı yüksektir. AD ve çölyak, T-hücrelerine bağlı olarak gelişen inflamatuvar hastalıklardır ve her iki hastalığın bazı patolojik mekanizmaları paylaşması mümkündür. Otoimmün hastalıkları ve immünopatolojik yanıtları önlemede işlevi olan regülatuar T-hücreleri her iki hastalığın immünopatogenezinde rol oynar. Bu ortak patogenezi kanıtlayan çalışmalar ve vaka serileri AD' li hastalarda ÇH görülme sıklığının arttığını düşündürmektedir. Bu çalışmada, ciddi atopik dermatit tanısıyla izlenen, aynı zamanda büyüme geriliği olan ve birlikte çölyak hastalığı da saptanan 2,5 yaşında bir çocuk olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Dermatit, atopik; çölyak hastalığı

ABSTRACT Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic, recurrent inflammatory skin disease in childhood. Celiac disease (CD) is an autoimmune disorder triggered by ingestion of cereal gluten proteins, and usually presented by chronic inflammation of the small intestine leading to malabsorption of nutrients. Autoimmune diseases such as type 1 diabetes, autoimmune thyroid disease occur more frequently in patients with CD than in general population. AD and CD are both T-cell mediated inflammatory diseases, and may share common pathogenic immune pathways. Regulatory T-cells which prevents the process of autoimmune diseases and immunopathologic responses has a role in the immunopathogenesis of both of these diseases. The studies and case reports that have demonstrated this mutual pathogenesis made us consider that patients with atopic dermatitis may have increased risk of having celiac disease. This report describes a 2,5- year-old child who presented with severe atopic dermatitis and growth retardation and diagnosed with celiac disease as comorbidity.

Key Words: Dermatitis, atopic; celiac disease

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2016;25(3):183-6

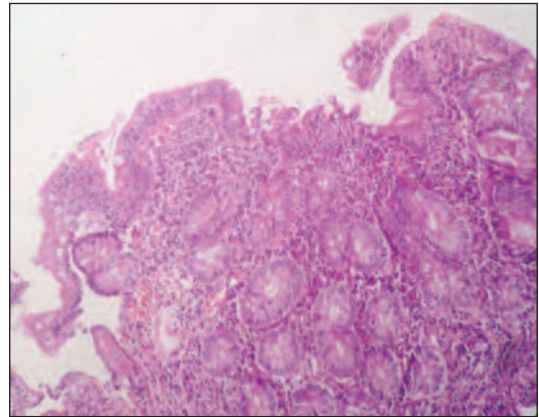
Atopik dermatit (AD) çocuklarda en sık görülen kronik, tekrarlayıcı inflamatuvar deri hastalığıdır.¹ Etiyopatogenezinde kronik cilt inflamasyonuna neden olan bozulmuş cilt bariyeri, çevresel allerjenler ve mikroorganizmalara karşı gelişen aşırı T-hücre yanıtı sorumlu tutulmaktadır. Çölyak hastalığı (ÇH) ise yine T-hücreleri disfonksiyonuna bağlı olarak glutenin tüketilmesi ile ortaya çıkan, ince barsakların immünolojik hasarı sonucu, her zaman olmasa da çoğunlukla malabsorpsiyon ve büyüme geriliği ile seyreden bir hastalıktır. ÇH demir eksikliği anemisi, osteoporoz,

dermatitis herpetiformis, çeşitli nörolojik ve endokrinolojik hastalıklar, başta intestinal lenfoma olmak üzere çeşitli maligniteler ve diğer otoimmün hastalıklar ile artan oranlarda birliktelik göstermektedir.² ÇH'de daha yüksek sıklıkta görülen bu otoimmün hastalıkların bazıları; Tip 1 diyabet, otoimmün tiroidit, Addison hastalığı, Sjögren sendromu, otoimmün kolanjit, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, immünglobulin (Ig)A nefropatisi olarak bildirilmiştir.¹ Birçok sistemik hastalıkla birlikte görülebilen ÇH'nin AD ile birlikteliği ise ilk kez yaklaşık 30 yıl önceki çalışmalarda bildirilmiştir.^{3,4}

OLGU SUNUMU

İki buçuk yaşındaki erkek olgu yüzde ve tüm vücutta görülen kızarıklık, ciltten kabarıklık, kaşıntılı lezyonlar, ciltte yaygın kuruluk, yetersiz tartı alımı ve boy kısalığı yakınması ile polikliniğimize getirildi. Öz geçmişinde 3.250 g (25-50 p) ağırlığında, 49 cm (25-50 p) boyunda ve baş çevresi 34 cm (25 p) olarak normal spontan yol ile doğmuştu. İki yaşına kadar anne sütü aldığı ve altıncı ayda tamamlayıcı beslenmeye geçildiği, bu dönemde D vitamini ve demir desteği aldığı öğrenildi. Olgunun yanaklarındaki kızarıklık ve kaşıntılı lezyonların üç aylıkken başladığı ve AD tanısı aldığı, birçok kez topikal steroid ve nemlendiriciler kullandığı fakat belirgin fayda görmeyince kısa süreli oral steroid tedavisi de aldığı öğrenildi. Soy geçmişinde annesinde işitme azlığı olan olgunun babası sağlıklıydı. Ak-raba evliliği yoktu. Olgunun 10 yaşında bir erkek kardeşi mevcuttu ve astım nedeni ile izleniyordu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 8.500 g (<3 p), boy: 83 cm (<3 p), baş çevresi: 44,5 cm (<3 p) idi. Tartı yaşı dokuz ay, boy yaşı 17 ay, baş çevresi yedi ay ile uyumluydu. Gomez: %68 (yaşa göre tartı: 2. derece orta malnütrisyon), rölatif tartı: %86 (boya göre tartı: hafif beslenme bozukluğu) olarak saptandı. Ciltte yaygın kuruluk ve kızarıklığı olan olgunun ekstremitelerinin hem ekstansör hem de fleksör yüzlerinde kanamalı, kabuklu lezyonları mevcuttu. Ön dişlerinde çürükler olan olgunun dil papillaları silik, göz kapaklarının üzeri kuru ve kabuklu görünümdeydi. Her iki aksiller bölgede 1x1cm boyutunda ağrısız, mobil, multipl lenf nod-

ları ve her iki inguinal bölgede 2x0,5 cm boyutunda ağrısız, mobil lenf nodları mevcuttu. Nöromotor gelişimi yaşına uygun olan olgunun diğer sistemik muayene bulguları doğaldı. Olgu, AD ve büyüme gelişme geriliği nedeni ile servise yatırıldı. Tam kan sayımında WBC:11.900/mm³, Hb:12,4 g/dL Htc: %37,9 eozinofil: 1.380/mm³, serum total IgE: >1050 kU/L, ECP (eozinofilik katyonik protein) > 200 µg/L (2,3-16 µg/L) saptandı. Biyokimyasal parametreleri, f T4, TSH, IgG, IgA, IgM, folik asit, çinko, vitamin B12 değerleri ve biyotinidaz aktivitesi normaldi. Yumurta sarısı spesifik IgE >100 kU/L (class-5), olan olgunun yumurta beyazı spesifik IgE: 74 kU/L, inek sütü spesifik IgE: 1,6 kU/L, ev tozu spesifik IgE (d1-d2)>100 kU/L), lateks spesifik Ig E < 0,01 kU/L idi. İnek sütü, yumurta sarısı, yumurta beyazı ve buğday ile yapılan yama ve deri prik testleri negatif idi. Fırınlanmış yumurta ile yapılan oral provakasyon testinde AD lezyonlarında artış saptanmadı. Tam dışkı analizi normal, dışkıda parazit negatifti. Lenf nodlarına yönelik yapılan ultrasonografi (USG) sonucu reaktif lenf nodları ile uyumlu bulundu. Batın USG'si normaldi. Büyüme gelişme geriliği nedeni ile gönderilen antiendomisyum IgA > 1/10 titrede pozitif olması üzerine ÇH'den şüphelenildi. Bakılan insan lökosit antijeni [human leukocyte antigen (HLA)] DQ2 (+), HLA DQ8 (-) idi. Endoskopide makroskopik olarak görülen bulbus mukozasındaki düzensizlik ÇH lehine idi (Resim 1). Alınan biyopsi materyalinin patolojik incelemesinde; total villus atrofi, kripta hiperplazisi, intraepitelyal lenfositoz (> 40 İEL/en-



RESİM 1: Kripta hiperplazisi, villus atrofi ve intraepitelyal lenfositoz gösteren duodenum biyopsisi.

terositi) gösteren kronik duodenit saptandı ve gluten enteropatisi ile uyumlu bulundu. Olguya AD ile birlikte ÇH tanısı konularak glutensiz diyet başlandı. Altı ay sonraki poliklinik kontrolünde AD lezyonlarının düzeldiği ve tartısının artarak 10.300 g'a çıktığı görüldü.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ciddi AD ve eşlik eden büyüme geriliği olan bir olgu sunulmuştur. Çocuklarda AD çoğunlukla tedaviye yanıtıdır. Orta-ciddi seyirli, sık tekrar eden AD'de birkaç durumun gözden geçirilmesi gereklidir. Bunlar; tedaviye uyumsuzluk, yanlış tanı, allerjenler ve iritanlarla devamlı karşılaşma ve komorbiditelerdir. Bu olguda aile verilen tedaviyi düzgün bir şekilde uyguluyordu. Klinik ve laboratuvar bulguları AD ile uyumluydu. Eşlik edebilecek olası besin allerjileri gözden geçirildi. Ancak bu olguda saptanan büyüme geriliği AD'de beklenen bir bulgu değildi. Belirgin gastrointestinal yakınmaları olmasa da ÇH ayırıcı tanıda araştırıldı.

ÇH, gluten ve glutenle ilişkili proteinlere karşı genetik duyarlılığı olan bireylerde çok çeşitli klinik tablolara neden olan immün aracılı sistemik bir hastalıktır.⁵ Yapılan çalışmalar ÇH'nin sadece bir gastrointestinal sistem hastalığı olmadığını göstermektedir.⁶ Atopik hastalıklarla çölyak birlikteliği hakkında çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar çölyak hastalarında atopinin daha sık görülmediğini bildirirken, bazılarında atopik hastalarda çölyak hastalığının insidansının sıklığının arttığı gösterilmiştir.^{2,7} Zauli ve ark. yaptıkları bir çalışmada, malabsorpsiyon kliniğinin görülmediği 401 AD hastasının %1'inde ÇH saptamıştır.⁸ Gallo ve ark., kronik ürtiker ve AD'li 43 erişkin hastanın %7'sinde, biyopsi sonuçlarına göre asemptomatik ÇH saptamışlardır ki bu oran normal popülasyondan önemli ölçüde yüksektir.⁹ Yine Maryam ve ark., 11 yaşındaki çölyak hastasının klinik takibi sırasında Hodgkin lenfoma tanısı aldığını, kemoterapi bitiminden dört yıl sonra kronik,

tekrarlayan, kaşıntılı lezyonlar, kserozis ve artmış serum IgE düzeyleri ile AD tanısı aldığını bildirmişlerdir.²

Bu birlikteliğin olası bilimsel temelleri irdelendiği zaman birçok çalışmada karşımıza regülatuar T-hücreleri (T-reg) çıkmaktadır. Son yıllarda T-reg hücrelerin immün regülasyonda önemli rolü olduğu belirlenmiştir. T-reg hücreler, otoimmün hastalıkların ve diğer bazı immünopatolojilerin oluşmasını engelleyen T-hücreleri olarak bilinirler.¹⁰

Allerjik kişilerde T-reg hücrelerde azalma ya da fonksiyonel kayıplar olduğu saptanmıştır.¹¹

Bazı çalışmalarda AD'li hastalarda T-reg hücrelerin süpresyon kapasitesinde belirgin azalma saptanmıştır.¹² Ou ve ark., AD tanılı hastalarda CD4+ ve CD25+ hücrelerin sayısını fazla olarak saptamış, yine benzer şekilde Lesiak ve ark. da AD'li hastalarda T-reg hücrelerin miktarının anlamlı şekilde arttığını göstermiştir.^{13,14} Tüm bu veriler AD immünopatogenezinde henüz netlik kazanamayan birçok immünolojik faktör olsa da T-reg hücrelerin önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Benzer şekilde çölyak hastalarının intestinal biyopsi örneklerinde de T-reg hücreler saptanmış ve bu hücrelerin regülatuar özelliklerinin çevre dokulardan gelen uyarılardan etkilendiği belirlenmiştir. Gerçekten de bu proinflamatuvar mikro çevrede Th1 ve Th17 hücrelerinin arttığı, artan bu hücrelerin de T-reg hücrelerin aktivitesini kısıtladığı görülmüştür.¹⁵

Tüm bu veriler ışığında, benzer immünopatogeneze sahip olan bu iki hastalığın birlikte görülmesinin anlamlı olduğunu ve AD'ye ÇH'nin eşlik edebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle özellikle tedaviye dirençli, orta-ağır şiddetteki AD tanısı alan hastalarda ÇH'nin öncelikli olarak araştırılması gereklidir. Büyüme gelişme geriliğinin varlığı ÇH yönünden ek bir uyarıcı bulgudur, ancak bu bulgu saptanmasa da tedaviye dirençli AD hastalarında tedaviye yanıtızsızlık nedenlerinden biri olarak ÇH unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kliegman RM, Stanton BMD, St Geme J, Schor NF, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Elsevier Health Sciences; 2011. p.2680.
2. Jafroodi M, Zargari O, Hoda S. Concomitant Hodgkin's lymphoma and atopic dermatitis in a child with Celiac disease. Arch Iran Med 2009;12(3):317-9.
3. Kelly CP, O'Shea B, Kelly J, Feighery C, Weir DG. Atopy and childhood coeliac disease. Lancet 1987;2(8550):109.
4. Hodgson HJ, Davies RJ, Gent AE. Atopic disorders and adult coeliac disease. Lancet 1976;1(7951):115-7.
5. Garg K, Gupta RK. What a practitioner needs to know about celiac disease? Indian J Pediatrics 2015;82(2):145-51.
6. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology 2001; 120(3):636-51.
7. Greco L, De Seta L, D'Adamo G, Baldassarre C, Mayer M, Siani P, et al. Atopy and coeliac disease: bias or true relation? Acta Paediatr Scand 1990;79(6-7):670-4.
8. Zauli D, Grassi A, Granito A, Foderaro S, De Franceschi L, Ballardini G, et al. Prevalence of silent coeliac disease in atopics. Dig Liver Dis 2000;32(9):775-9.
9. Gallo C, Vighi G, Schroeder J, Strozzi M, Scibilia J, Colafrancesco M, et al. Chronic urticaria atopic dermatitis and celiac disease. Am J Gastroenterol 1992;87(11):1684.
10. Yalçın B. [The Pathogenesis of Allergic Reactions: The Role of T-Cells and Eosinophiles]. Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2005;12(4):209-14.
11. Baecher-Allan C, Hafler DA. Suppressor T cells in human diseases. J Exp Med 2004;200(3):273-6.
12. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, Pridgeon C, Dallman M, Arbery J, et al. Relation of CD4+ CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. Lancet 2004;363(9409):608-15.
13. Ou LS, Goleva E, Hall C, Leung DY. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. J Allergy Clin Immunol 2004;113(4):756-63.
14. Lesiak A, Smolewski P, Sobolewska-Sztychny D, Sysa-Jedzejowska A, Narbutt J. The role of T-regulatory cells and Toll-like receptors 2 and 4 in atopic dermatitis. Scand J Immunol 2012;76(4):405-10.
15. Mazzarella G. Effector and suppressor T cells in celiac disease. World J Gastroenterol 2015;21(24):7349-56.