

Gluten Sensitif Enteropatili Hastalarımızın Değerlendirilmesi

ASSESSMENT OF PATIENTS WITH GLUTEN SENSITIVE ENTEROPATHY

Şahin ÇOBAN*, Murat PALABIYIKOĞLU**, Necati ÖRMECİ**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

** Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, ANKARA

Özet

Giriş: Tanı yöntemlerindeki gelişmelerin bir sonucu olarak, son yıllarda daha çok karşılaştığımız Gluten Sensitif Enteropati (GSE) veya Çölyak hastalığı, ülkemiz için de önemli bir gastrointestinal patoloji konumundadır.

Amaç: Bu konudaki bilgi birikimimize katkı sağlayabilmek amacı ile, 1990-2001 yılları arasında bilim dalımıza başvurarak GSE tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı metodlarını, hastalığın semptomlarını, komplikasyonları ve görülme sıklıklarını ortaya koymak amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 40 hasta dahil edildi. 25 kadın, 15 erkek, 40 hastanın yaş ortalaması 44 (ort: 23-78) olarak bulundu. Hastalar semptomlar yönünden incelendi. Bütün olgulara rutin gaita analizlerinin yanı sıra ince bağırsak biyopsisi yapıldı ve ince bağırsak grafisi çekildi. 13 hastada D-ksiloz testi uygulanırken, 8 hastada serolojik incelemeler (Antigliadin Ab, Endomysial Ab) yapıldı. İnce bağırsak biyopsi örneklerinde; villus atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelial lenfosit artışı tanı kriteri olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların tümünde (%100) izlenen diyareyi, halsizlik (%80-32 hasta), kilo kaybı (%32,5-13 hasta), karın ağrısı (%30-12 hasta), bulantı kusma (%17,5-7 hasta), bacaklarda şişlik (%10-4 hasta) izlemekte idi. Dikkati çeken en önemli komplikasyonlar; 15 olguda (%37,5) demir eksikliği anemisi, 10 olguda (%25) hypoalbuminemi, 5 olguda (%12,5) hipokalsemi, 2 olguda (%5) gelişme geriliği, 2 olguda (%5) lenfoma, 1 olguda (%2,5) interstisyel pnömoni ve 1 olguda optik sinir atrofi (%2,5) idi. Olguların %62,5'inde glutensiz diyete erken klinik yanıt (ilk 5 gün) gözlemlendi. Diğer olgular takibe alındı.

Yorum: Kliniğimize kronik diyare ile başvuran hastalarımızın tanısında ince bağırsak biyopsisi oldukça önem taşımaktadır. Tanı konulduktan sonra hastaların komplikasyonlar açısından dikkatli takip edilmesi, mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır. Diğer merkezlerin bu konudaki benzer katkıları ile hastalığın ülkemizdeki temel karakteristiklerini ortaya koymak mümkün olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, Tanı, Komplikasyon

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:147-150

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14

Summary

Introduction: As a consequence of developments in the diagnostic techniques, Gluten Sensitive Enteropathy (GSE) or Celiac disease is considered as an important gastrointestinal disease due to its increased frequency in recent years.

Aim: The patients who had applied to our clinic between the years of 1990-2001 and diagnosed GSE were retrospectively evaluated. It was aimed to reveal diagnostic techniques, symptoms, and complications of GSE and prevalence of these complications.

Materials and Methods: Forty patients were enrolled into the study. The mean age of 40 patients (25 females and 15 males) was 44 (range: 23-78). The patients were evaluated on a symptom basis. In addition to routine stool examination, small intestinal biopsy was performed and small intestinal x-rays were obtained in all patients. While 13 patients were subjected to D-Xylose test, 8 patients underwent serologic examinations (antigliadin ab, endomysial ab). In small intestinal biopsy samples; villus atrophy, crypt hyperplasia and intraepithelial lymphocyte accumulation were regarded as diagnostic criteria.

Results: The most frequent complaints of the patients were diarrhea (100%), fatigue (80%-32 patients), weight loss (32,5%-13 patients), abdominal pain (30%-12 patients), nausea and vomiting (17,5%-7 patients), pretibial edema (10%-4 patients), respectively. The most notable complications were iron-deficiency anemia in 15 cases (37,5%), hypoalbuminemia in 10 patients (25%), hypocalcemia in five patients (12,5%), growth failure in two patients (5%), lymphoma in two patients (5%), interstitial pneumonia in one patient (2,5%), optic neuropathy in one patient (2,5%). Early response to gluten free diet (in first 5 days) was achieved in 62,5% of the patients. Other patients were scheduled for follow-up.

Conclusion: Small intestinal biopsy has great importance in the diagnosis of patients presenting with chronic diarrhea. A scrutinized follow-up of possible complications after the diagnosis will decrease mortality and morbidity. With similar contributions of other centers, it may be possible to enumerate the main characteristics of the disease in our country.

Key Words: Celiac disease, Diagnosis, Complication

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:147-150

147

Gluten Sensitif Enteropati (GSE) veya Çölyak hastalığı, 2.yy.'da Kapadokya'dan Aretaeus tarafından kronik, malabsorbtif bir bozukluk olarak tarif edilmesine rağmen, ilk defa 1888'de Samuel Gee tarafından tanımlanmıştır (1).

GSE, esas olarak Kuzey Avrupa'daki beyaz ırkta görülür. 1950'lerde Avrupa'da yapılan çalışmalarda hastalık prevalansı 1:4000 ile 1:8000 arasında değişmektedir. Buna karşın, bu tanı malabsorbsiyonun klasik semptomları ile klinik prezentasyona dayanmakta idi. GSE'nin oligosemptomatik formunun sıklığının anlaşılması, gliadin ve endomysium IgA antikoru için spesifik serolojik incelemelerin sensitivite ve spesifitesinin gelişmesi ile, bu tablo 1970'lerde değişti. Biyopsi ile doğrulanmış olan bu testlerle yapılan epidemiyolojik çalışmalar, birçok ülkede 1:300 ile 1:500 arasında değişen daha yüksek prevalansı ortaya çıkarmıştır (2). Endomysium antikor testi temel alınarak, 2000 Amerikan kan vericisi üzerinde yapılan bir çalışmada, prevalans 1:250 olarak saptanmıştır (3). Danimarka'dan bildirilen bir çalışmada, tarama testleri prevalansı; 1:10000'den 1:300'e çıkarmıştır (4). Türkiye'de ise hastalığın prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Göral ve arkadaşlarının Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde 7-15 yaş arasındaki 91 öğrenci üzerinde yaptığı bir çalışmada sadece IgG-Antigliadin antikor (IgG-AGA) pozitifliği 15 vakada (%16,5), sadece Ig A-Antigliadin antikor (IgA-AGA) pozitifliği 5 vakada (%5,5), IgA-AGA ve IgG-AGA birlikteliği 5 vakada (%5,5) saptanmıştır (5). Ülkemizde hastalığın prevalansını saptamak için daha geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

GSE, glutenin indüklediği, birçok gıdanın malabsorbsiyonuna yol açan, proksimal ince bağırsak mukozasının diffüz hasarı ile karakterize bir enteropatidir (6,7). Genellikle infant döneminde belirgin olmasına rağmen, ilk klinik belirti ve bulguları 2-4. dekadlar arasında veya daha geç verilebilir. Hasarın kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, diyetten glutenin çıkarılması birçok hastada intestinal iyileşme ve semptomların gerilemesine neden olmaktadır. Gluten; buğday, arpa ve yulafıta bulunan bir depo proteinidir. Genetik olarak hassas kişilerde glutenin, mukozal inflamasyona ve

destrüksiyona yol açan bir humoral ve hücre aracılıklı inflamatuvar cevabı tetiklediği öne sürülmektedir (6,7). Semptomları az olan veya asemptomatik hastaları tanımak, komplikasyonlar ile ilgili yüksek mortaliteden dolayı çölyak hastalığının takibinde kritik bir noktadır (8). Bu komplikasyonlar arasında en önemlisi, malign hastalık gelişmesidir. Bunların içinde de lenfoma, çölyak hastalığında meydana gelen bütün malignensilerin yaklaşık %50 sini oluşturmaktadır (8).

Tanı yöntemlerindeki gelişmelerin bir sonucu olarak, son yıllarda daha çok karşılaştığımız GSE, ülkemiz için de önemli bir gastrointestinal hastalık konumundadır. Ancak ülkemizde gerek epidemiyolojik, gerekse klinik özellikler ve komplikasyonlar hakkında çok sağlıklı bilgiler mevcut değildir.

Amaç

Bu konudaki bilgi birikimine katkı sağlayabilmek amacı ile, 1990-2001 yılları arasında bilim dalımıza başvurarak GSE tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı metodlarını, hastalığın semptomlarını, komplikasyonları ve görülme sıklıklarını ortaya koymak amaçlandı.

Materyal ve Metod

Çalışmaya 40 hasta dahil edildi. 25 kadın, 15 erkek 40 hastanın yaş ortalaması 44 (ort. 23-78) idi.

Bütün olgulara rutin gaita analizlerinin yanısıra ince bağırsak grafisinin çekildiği ve ince bağırsak biyopsisi yapıldığı tespit edildi. 15 hastada 3 günlük gaitada yağ analizi yapılırken 13 hastada D-ksiloz testi, 8 hastada serolojik incelemeler [Antigliadin Ab (AGA), Antiendomysial Ab (EMA)], 3 hastada laktoz tolerans testinin uygulanmış olduğu tespit edildi. Paraziter enfestasyonlar ve kolon hastalıkları gibi diğer olası diyare nedenleri ekarte edildi.

İnce bağırsak biyopsi örneklerinde; villus atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelial lenfosit artışı tanı kriteri olarak kabul edildi (Tablo 1).

Bulgular

Hastaların tümünde (%100) izlenen diyareyi, halsizlik (%80), kilo kaybı (%32,5), karın ağrısı

Tablo 1. Hastalara yapılan tanısal incelemeler ve oranları

Analiz	Hasta Sayısı	%
İnce bağırsak biyopsisi	40	100
Rutin gaita analizi	40	100
İnce bağırsak grafisi	40	100
3 günlük gaitada yağ	15	37,5
D-ksiloz testi	13	32,5
Seroloji	8	20
Laktöz tolerans testi	3	7,5

Tablo 2. GSE'li hastalarımızda gelişen komplikasyonlar ve oranları

Komplikasyon	Hasta Sayısı	%	Median Hastalık Yaşı*
Demir eksikliği anemisi	15	37,5	12
Hipoalbuminemi	10	25	7
Hipokalsemi	5	12,5	3
Gelişme geriliği	2	5	6
Lenfoma	2	5	14
İnterstisyel pnömoni	1	2,5	3
İskemik optik nöropati	1	2,5	3

*Tanı konulduktan sonra komplikasyonun olduğu zamana kadar geçen süre (yıl).

(%30), bulantı-kusma (%17,5), bacaklarda şişlik (%10) izlemekte idi.

Dikkati çeken en önemli komplikasyonlar; 15 olguda (%37,5) demir eksikliği anemisi, 10 olguda (%25) hypoalbuminemi, 5 olguda (%12,5) hipokalsemi, 2 olguda (%5) gelişme geriliği, 2 olguda (%5) lenfoma, 1 olguda (%2,5) interstisyel pnömoni ve 1 olguda (%2,5) optik nöropati idi. Lenfomalı iki hastadan biri cerrahi girişim ve 4 kür kemoterapi sonrası, diğeri radyoterapi ve cerrahi girişim sonrası halen remisyonda ve izlenmektedir.

Olguların %62,5'inde glutensiz diyetle erken klinik yanıt (ilk 5 gün) gözlemlendi. Diğer olgular klinik ve histopatolojik yanıt açısından izleme alındı (Tablo 2).

Tartışma

Çölyak hastalığı, intestinal villöz atrofiye sekonder malabsorbsiyonun varlığı ile karakterizedir (9). Tipik histolojik lezyonları; artmış

intraepitelyal lenfosit sayısı, kriptik hiperplazi ve villöz küntleşmedir (9). Glutensiz diyetle bağlı kaldıktan sonra klinik ve histolojik düzelmenin olması, çölyak hastalığının kesin tanısını destekler (9).

Kliniğimize ön planda kronik diyare, halsizlik ve kilo kaybı yakınmaları ile başvuran hastalarımızın tanısında ince bağırsak biyopsisi oldukça önem taşımaktadır. Hastalarımızın %20'sinde bakılmış olan serolojik tetkikler ise hastalığa tanı koymada önemi gittikçe artan testlerdir.

Komplike olmayan çölyak hastalığında, IgA-AGA olguların çoğunda bulunur; ancak spesifik değildir (9). EMA ise orta derecede sensitif, yüksek oranda ise spesifiktir. Glutensiz diyetle kompliyansı ve klinik cevabı doğru olarak yansıtabilir. EMA glutenin yokluğunda ve villöz atrofinin geri dönmesinden sonra negatifleşebilir (9). Anti doku transglutaminaz antikorları (Anti-tTG) ise çölyak hastalığının tanısı için çok yüksek oranda sensitif ve spesifiktir (10). Yapılan bir çalışmada sensitivitesi %95, spesifitesi %94 olarak saptanmıştır (11).

Hastalarımız arasında hypoalbuminemi ve demir eksikliği anemisi en sık gözlenen komplikasyonlar olurken, iki olguda (%5) gözlenen lenfoma ise literatüre göre daha düşük orandadır (12).

Çölyak hastalığında hypoalbuminemi, villöz yapının kaybolmasının bir sonucu olarak ve hücreler arasında plazma proteinlerinin yüzey epitelinde difüzyonunun kolaylaşması ile meydana gelir. Çölyak hastalığında sık gözlenmektedir (9). Bizim hastalarımızın ise 10 tanesinde (%25) hypoalbuminemi mevcuttu.

Çölyak, demir eksikliği anemisinin nedeni olabilir. Bir çalışmada çölyak ile uyumlu ince bağırsak biyopsi bulguları olan 93 hastanın 11'inde (%12) demir eksikliği anemisi saptanmıştır (13). Başka bir çalışmada ise GSE'li 85 hastanın %6'sında demir eksikliği anemisi saptanmıştır (14). Bizim serimizde ise bu oran daha yüksek olarak saptandı (%37,5). Demir eksikliği anemisinin ülkemizde ve özellikle kadın cinsiyette sık gözlenmesi, çalışmamızdaki kadın olgu sayısının daha fazla olması, bu oranı arttırmış olabilir.

Çölyak hastalığında ılımlı düzeyde hipokalsemi olabilir. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Tetani, karpopedal spazm nadir olarak gözlenir (15). Bizim hastalarımızın 5 tanesinde (%13,5) hipokalsemi gözlemlendi ve bunların hiçbirinde önemli semptom oluşmadı.

Öte yandan çölyak hastalığı, özellikle küçük çocuklarda somatik gelişme geriliğinin düzeltilebilir nedenlerinin başında gelir. Hastalığın tedavi edilmesi ile gelişme geriliğinin düzeyinde azalma olabilir (16). Bizim serimizde de iki hastada gelişme geriliği mevcuttu.

Primer gastrointestinal lenfomalar bütün non-Hodgkin lenfomaların %4-12'sini ve bütün gastrointestinal tümörlerin %1-4'ünü oluşturur (17). Çeşitli histopatolojik tipleri bildirilmiş olmasına rağmen, sadece tanımlanmış olan klinikopatolojik durum, enteropati-tipi intestinal T-hücreli lenfoma'dır (18). Literatürdeki en geniş enteropati-tipi intestinal T-hücreli lenfoma serisi 31 vaka ile Gale ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (17).

Uzun zamandır çölyak hastalığı olan bireylerde intestinal lenfoma gelişme riskinin olduğu bilinmektedir (19). Çölyak'lı hastalarda malign lenfoma gelişme riski, genel popülasyon ile karşılaştırıldıkları zaman 50-100 kat artmıştır (17). Çölyak hastalığında gelişen lenfomanın tanısını koymak genellikle zordur ve sağkalım genel olarak kötüdür. Prognozu düzeltmek için ilk yapılması gereken, çölyak ile ilişkili lenfomaya erken tanı koymaktır (20). Gelişteki performans statusu ve geç tanı prognozu etkiler. Gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi komplikasyonlar kötü prognozu gösterir (20).

Harris ve arkadaşlarına göre, çölyak hastalığında lenfoma gelişimi, 40 yaşın üstünde ve on yıldan daha fazla hastalık süresi olanlarda ve glutensiz diyete bağlı kalmayanlarda olmaktadır (21). Buna karşın, sonraki çalışmalarda çölyak hastalığı süresi ile lenfoma gelişimi arasındaki intervalin daha kısa olduğu öne sürülmüştür (22,23). Bizim lenfoma gelişen iki vakamızda da hastalık süresi on yıldan uzundu.

Hastalık süresi arttıkça komplikasyonların gelişme riski de artmaktadır. Bu nedenle, çölyak hastalığı olan kişiler yakından takip edilmeli ve

özellikle lenfoma gibi ciddi komplikasyonların gelişimi açısından tetikte olunmalıdır.

Diğer merkezlerin bu konudaki benzer katkıları ile hastalığın ülkemizdeki temel karakteristiklerini ortaya koymak mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Booth CC. History of celiac disease. *BMJ* 1989; 298: 527-30.
2. Fasano A. Where have all the American celiacs gone? *Acta Paediatr* 1996; 412(Suppl):20-4.
3. Not T, Horwath K, Hill ID ve ark. Celiac disease risk in the USA: High prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:494-8.
4. Ascher H, Kristiansson B. Childhood coeliac disease in Sweden [letter; comment]. *Lancet* 1994; 344:340-1.
5. Göral V, Kaplan A, Meriç K. 7-14 yaş ilköğretim öğrencilerinde IgG-antigliadin antikor ve IgA-antigliadin antikor sıklığı. 18.Ulusal Gastroenteroloji Haftası, 25-30 Ekim 2001, Antalya.
6. Trier J. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998; 115:211-6.
7. Fine K, Meyer R, Lee E. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten free diet. *Gastroenterology* 1997; 112:1830-8.
8. Ferguson A, Kingstone K. Coeliac disease and malignancies. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:78-81.
9. Ryan B, Kelleher D. Refractory Celiac disease. *Gastroenterology* 2000; 119:243-51.
10. Dieterich W, Laag E, Schopper H ve ark. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115:1317-21.
11. Sulkunen S, Halttunen T, Laurila K ve ark. Tissue transglutaminase antibody enzyme linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1322-8.
12. Mathus-Vliegen EMH, Van Halteren H, Tytgat GNJ. Malignant lymphoma in coeliac disease: various manifestations with distinct symptomatology and prognosis? *J Intern Med* 1994; 236:43-9.
13. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikovica R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2099-102.
14. Carroccio A, Lannitto E, Camataio F ve ark. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci* 1998; 43:673-8.
15. Shaker JL, Brickner RC, Findling JW ve ark. Hypocalcemia and skeletal disease as presenting features of celiac disease. *Arch Intern Med* 1997; 15:1013-6.
16. Hernandez M, Argente J, Navarro A ve ark. Growth in malnutrition related to gastrointestinal diseases: Coeliac disease. *Horm Res* 1992; 38:79.
17. Gale J, Simmonda PD, Mead GM ve ark. Enteropathy-type Intestinal T-cell Lymphoma: Clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(4):795-803.
18. Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G ve ark. From the R.E.A.L. classification to the upcoming WHO scheme: A step toward universal categorisation of lymphoma entities? *Ann Oncol* 1998; 9:607-12.
19. Ferguson A, Kingstone K. Coeliac disease and malignancies. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:78-81.
20. Carbonnel F, Grollet-Biol L, Brouet JC ve ark. Are complicated Forms of Celiac Disease Cryptic T-Cell Lymphomas? *Blood* 1998; 92(10):3879-86.
21. Harris OD, Cooke WT, Thompson H ve ark. Malignancy in adult celiac disease and idiopathic steatorrhea. *Am J Med* 1967; 42:899-912.
22. Brandt L, Hagander B, Norden A ve ark. Malignancy in Coeliac disease. *Acta Med Scand* 1978; 204:467-70.
23. Cooper BT, Holmes GKT, Ferguson R ve ark. Celiac disease and malignancy. *Medicine* 1980; 59:249-61.

Geliş Tarihi: 05.04.2002

Yazışma Adresi: Dr.Şahin ÇOBAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbn'i Sina Hastanesi İç Hastalıkları AD,
06100 Sıhhiye, ANKARA
scoban72@yahoo.com