

Bir Çocukta Kistik Fibrozis ve Çölyak Hastalığı Birlikteliği

The Coexistence of Cystic Fibrosis and Celiac Disease in A Child: Case Report

Elif SAĞ,^a
Ulaş Emre AKBULUT,^a
Murat ÇAKIR^a

^aPediyatrik Gastroenteroloji ve
Hepatoloji BD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 04.03.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 20.09.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Elif SAĞ
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Pediyatrik Gastroenteroloji ve
Hepatoloji BD, Trabzon,
TÜRKİYE/TURKEY
drturkmen@mynet.com

ÖZET Kistik fibrozis (KF); tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, yağ malabsorpsiyonu ve büyüme gelişme geriliği ile karakterize otozomal resesif geçişli olan bir hastalıktır. Hastalar pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT) ve enteral ürün desteği ile tedavi edilmektedir. Bazı hastalarda yeterli tedaviye rağmen optimal büyüme sağlanamamaktadır. Bu hastalar, çölyak hastalığı (ÇH) gibi malabsorpsiyona yol açan diğer hastalıklar açısından da değerlendirilmelidir. Bu çalışma, yeterli PERT ve nutrisyonel destek almasına rağmen büyüme geriliği ve gastrointestinal semptomları devam eden KF'li olguda ÇH varlığını vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kistik fibrozis; çölyak hastalığı; çocuk

ABSTRACT Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disorder characterized by recurrent pulmonary infections, fat malabsorption and growth retardation. The patients are generally treated pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) and enteral nutrition support. Optimal growth could not achieved in some patients despite the adequate treatment. These patients must be evaluated for other malabsorption syndromes such as celiac disease (CD). We presented a case to pay attention the presence of CD in a patient with CF who had growth retardation and gastrointestinal symptoms despite adequate PERT and nutritional support.

Key Words: Cystic fibrosis; celiac disease; child

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2016;25(3):179-82

Kistik fibrozis (KF); yedinci kromozomun uzun kolunda yer alan kistik fibrozis transmembran iletme regülatörü [cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)] gen mutasyonu sonucu oluşan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır ve en sık beyaz ırkta görülür. Klinik ve genetik olarak heterojen olan KF'de bugüne kadar 1000'e yakın mutasyon bildirilmiştir. Diğer ülkelerde daha sık olduğunu bildiğimiz ΔF508 mutasyonu, ülkemizde %25 civarında görülmektedir.¹ Klinik bulgular önceden daha çok solunum sisteminde görülürken, son zamanlarda KF'nin multisistemik bir hastalık olduğu, hastanın prognozunu pankreas ve karaciğer gibi diğer organ tutulumlarının belirlediği saptanmıştır.²

Çölyak hastalığı (ÇH), multifaktöriyel ve otoimmün bir hastalık olup, genetik yatkınlığı olan bireylerde glutenin tetiklediği, T-hücre aracılı immün mekanizmayla oluşan kronik bir hastalıktır. Patogenezinde, çevre-

sel, immünolojik ve genetik etkenler birlikte rol oynamaktadır. Barsak mukozasındaki hasardan dolayı hastalarda emilim bozukluğu ve buna bağlı olarak büyüme geriliği, ishal, karın şişliği, yağlı dışkılama gibi klasik belirtiler ortaya çıkmaktadır.³ KF’de olduğu gibi ÇH’de de kronik ishal, büyüme geriliği, batın distansiyonu, sık enfeksiyon geçirme gibi klinik bulgular görülmektedir. Bu olgu sunumunda, hastanemizde KF nedeni ile takipli olan ve tedaviye rağmen büyüme geriliği ve gastrointestinal semptomları devam eden olguda ÇH saptanması ve bu iki hastalığın bir arada görülebileceğini vurgulamak amaçlanmıştır.

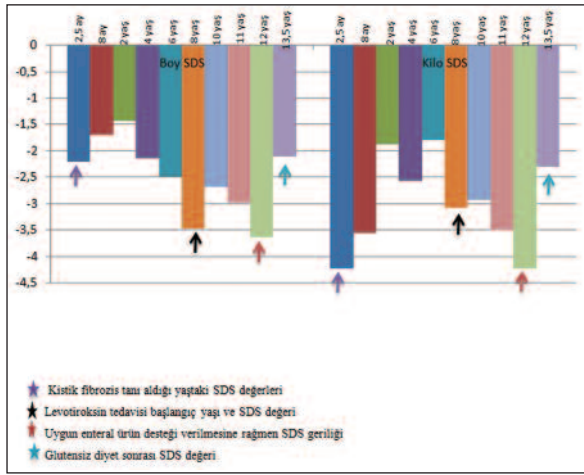
OLGU SUNUMU

Hâlen 13 yaşında kız olgu; 2,5 aylıkken kilo alamama, el-ayaklarda ödem ve kronik ishal şikâyetleriyle hastanemize getirildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 3.000 g (<3 persentil, Z skoru -4,3), boy 55 cm (<3 persentil, Z skoru -2,4), el-ayak, sırt ve periorbital bölgede (+1) ödemi vardı. Diğer sistem muayeneleri normal olan olgunun laboratuvar incelemesinde; hemoglobin değeri: 4,7 g/dL (9-14), MCV: 98 fL (77-115), beyaz küre: 8.500x10³ µl (6.000-17.500), trombosit değeri: 260.000x10³ µl (150.000-350.000), albumini 1,3 g/dL (3,5-5,2), total proteini: 2,1 g/dL (6,6-8,3), aspartat aminotransferaz (AST): 138 U/L (0-35), alanin aminotransferaz (ALT): 46 U/L (0-45) olarak saptandı. Böbrek fonksiyon testleri, retikülosit, direkt “coombs”, kan gazı, koagülasyon ve elektrolit değerleri normaldi. Ter testi 105 mmol/L (Nanoduct cihazı, normal aralık 60-90 mmol/L) olan olgunun KF gen analizinde “homozigot 1677Δ mutasyonu” saptandı. Olguya KF tanısı konarak pankreas enzim replasman tedavisi (PERT, 6.000 ünite/kg lipaz) ve multivitamin (vitamin D, vitamin A, çinko) desteği başlandı. Sekiz buçuk yaşındayken poliklinik kontrollerinde TSH değeri: 8 µIU/mL (0,27-4,2), ST₄ değeri: 0,8 ng/dL (0,9-1,7), anti-TPO ve antitiroglobulin değerleri negatif olarak saptanan olgu, primer akkiz hipotiroidi kabul edilerek levotiroksin başlandı. Sık sık alt solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile hastanede yatarak tedavi gören olguya 11 yaşında nazal polipektomi yapıldı. On iki yaşında iken kilo alamama, büyüme geriliği ve aralıklı ishal

şikâyeti nedeni ile polikliniğimize getirilen olgu; 1 µg/kg/gün levotiroksin, multivitamin ve 8.000 ünite/kg/gün PERT almaktaydı. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 19 kg (<3 persentil, Z skoru -3,5), boy 120 cm (<3 persentil, Z skoru -3,6), çomak parmağı ve hepatosplenomegalisi vardı. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin: 12,3 g/dL, MCV: 82 fL, RDW: 13,7, beyaz küre: 7.500x10³ µl, trombosit: 280.000x10³ µl, total protein: 6,5 g/dL (6,6-8,3), albumin: 4,2 g/dL (3,5-5,2), AST: 16 U/L (0-35), ALT: 26 U/L (0-45), gama glutamil transferaz (GGT): 36 U/L (0-55), total bilirubin/direk bilirubin: 0,27/0,09 mg/dL, demir: 45 ug/dL (60-80), demir bağlama kapasitesi: 313 ug/dL (155-375), ferritin: 36,3 ng/mL (11-306) olup, böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri, elektrolit ve lipit değerleri normaldi. Arteriyel kan gazı; pH: 7,42, pCO₂: 38 mmHg, pO₂: 81 mmHg, HCO₃: 24,7 mmol/L, BE: 0,2 mmol/L, SO₂: 96,2 olan olgunun dispne gibi hipoksi semptomları ve pO₂ düşüklüğü yoktu. Batın ultrasonografisinde karaciğerde evre 2 hepatosteatoz saptanması nedeni ile ursodeoksikolik asit (20 mg/kg) tedavisi başlandı. Günlük kalori alımı, enteral ürünler ile destek sağlanarak 2.000 kalori/gün olacak şekilde artırıldı (günlük ortalama kalori ihtiyacı 1.450 kalori/gün). Aralıklı ishali olan olgunun dışkısında yağ saptanmadı. PERT ve diyet tedavisine rağmen kilo artışı gözlenmeyen olgunun yapılan ileri tetkik incelemelerinde anti doku transglutaminaz immünglobulin (Ig)A (tTGA) değeri >200 RU/mL (normal değer <20 RU/mL) olarak saptandı. Endoskopik incelemede, duodenum mukozasında yaygın çatlaklar olan olgunun histopatolojik incelemesi Marsh sınıflamasına göre tip 3B ile uyumlu idi (Resim 1). Ayrıca



RESİM 1: Olgunun duodenum mukozasında saptanan mukozal çatlaklar.



ŞEKİL 1: Olgunun ilk tanı anından itibaren boy ve kilo SDS (Z skoru) takip çizelgesi.

SDS: Standart deviasyon sapma.

insan lökosit antijeni [human leukocyte antigen (HLA)] DQ₂ pozitifliği olan olguya ÇH teşhisi konarak glutensiz diyet başlandı. Diyet öncesindeki boy ve kilonun standart deviasyon sapması -3,6 ve -4 olan olgunun diyet sonrasında boy ve kilo SDS'sinin -2,2 ve -2,3 olarak düzeldiği gözlemlendi. Olgunun ilk tanı anından itibaren büyüme eğrisi grafik hâlinde sunulmuştur (Şekil 1).

Olgunun annesinden onam alınmıştır.

TARTIŞMA

KF; solunum ve sindirim sistemini etkileyen, multidisipliner bir tedavi gerektiren, kronik seyirli ve genetik geçişli bir hastalıktır. Son zamanlarda yeterli nutrisyonel destek, multidisipliner tedavi yaklaşımının önemli bir parçası hâline gelmiştir. Birçok çalışmada, pulmoner hastalık derecesi ve sağkalım oranlarının, nutrisyonel durumla doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.⁴ Boston ve Toronto'daki KF'li hastaların incelendiği bir çalışmada, hastaların sağkalım yaşları 21-30 yaş olarak bulunmuş ve bu belirgin farkın, Toronto'daki KF'li hastaların nutrisyon durumlarının iyi olmasına bağlı olduğu savunulmuştur.⁵

Tedaviye rağmen büyüme geriliği düzelmeyen KF'li hastalarda, PERT ve günlük kalori alımının yeniden değerlendirilerek tedavinin düzenlenmesi gerekmektedir. Bu hastaların yetersiz enerji alımı, malabsorpsiyon nedeni ile olan enerji kaybı ve fazla

enerji tüketimi nedeni ile nutrisyon dengeleri olumsuz yönde etkilenmektedir.⁴

KF'li hastaların pankreatik enzim seviyesi, normal bireylerin %1-2'si kadardır. Yağ malabsorpsiyonunun şiddeti, rezidüel pankreatik fonksiyona bağlıdır ve tanı anında hastaların çoğunda (%85) pankreatik yetmezlik bulunmaktadır. KF'li hastalara yeterli PERT sağlandığında (1.000-3.000 ünite/lipaz/öğün) malabsorpsiyonda azalma olmakta ve bu hastaların büyüme eğrisi yaklaşık iki yıl sonra normale yaklaşabilmektedir.⁶ Olgumuzun, yeterli PERT'ye rağmen büyüme geriliği ve aralıklı ishali mevcuttu. Dışkıda yağ miktarı negatif olan ve yeterli PERT alan olgunun, mevcut ishalinin pankreatik yetmezliğine ikincil olmadığı düşünülmüştür.

KF'li hastaların iştahı normal popülasyona göre daha kötü olmasına rağmen, günlük enerji alımı normal bireylere göre günlük alması gereken kalorinin %120-150 daha fazlası olmalıdır.⁷ Akut ve kronik enfeksiyonlarla birlikte salınan TNF-alfa anoreksik etkisi olan bir sitokindir. Ayrıca kronik öksürük, pulmoner enfeksiyonlar, gastroözofageal reflü hastalığı, kronik karaciğer hasarı ve metabolik bozukluklar gibi nedenlerin iştahta ve enerji alımında azalmaya yol açtığı savunulmaktadır.⁶ KF'li hastaların nutrisyon durumunu etkileyen diğer faktör ise enerji tüketimlerinin normal bireylere oranla %25-80 oranında daha fazla olmasıdır. Bunun nedeni, artmış solunum eforu, akut solunum sistemi enfeksiyonları ve kronik inflamasyon olarak gösterilmektedir.⁴ Bizim olgumuzun diyet tedavisi uygun şekilde planlanmış, enteral ürün desteği ile kalori alımı artırılmıştır. Ancak buna rağmen büyüme eğrisinde fark görülebilmiştir.

KF ve ÇH, klinik olarak malabsorpsiyon, büyüme geriliği, kronik ishal, abdominal distansiyon ve tedaviye dirençli anemi gibi benzer bulgulara sahip olabilir. Bazen iki hastalık birlikte seyretmekte bazen de bu hastalıklar birbirini taklit edebilmektedir. Kistik fibrozis ve ÇH'nin birlikte görülme olasılığı 1/200.000 olup, ilk defa 1969 yılında Hide ve Burman tarafından tanımlanmıştır.⁸ Literatürde toplam 682 ÇH olan olgunun incelendiği bir çalışmada; KF insidansı %0,3 bulunmuş, 500 ÇH'li olgu ile yapılan diğer bir çalışmada ise bu oran %0,4 olarak saptanmıştır.⁹ ÇH prevalansının,

KF'li hastalarda normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu destekleyen farklı çalışmalar da bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada kontrol grup ve KF'li hastalarda ÇH insidansı araştırılmış ve KF'li hastalarda ÇH insidansı normal popülasyondan beş kat daha fazla olarak %2,13 oranında saptanmıştır. Sonuç olarak, KF'nin ÇH için önemli bir tetikleyici faktör olduğu savunulmuştur.³ Olgumuzda, yeterli nutrisyon ve PERT desteğine rağmen büyüme geriliği ve klinik semptomlarının devam etmesi, bizi malabsorpsiyon yapan diğer nedenlere yönlendirmiştir. Bu nedenle serolojik testleri çalışılmış, tTGA ve HLA DQ₂ pozitifliği saptanarak ÇH düşünülmüştür. Sonrasında biyopsi ile ÇH tanısı kesinleştirilerek glutensiz diyet tedavisi başlanmıştır.

KF'li hastalarda, pankreatik ekzokrin enzim yetmezliği ve sindirimin tam olamaması sonucu barsakta oluşan antijenik yük artışı ve proinflamatuvar sitokinlerin artışı, intestinal inflamasyonu, permeabiliteyi artırmakta ve glutenin kapillerlerden geçişine yol açarak immünizasyona yol açmaktadır. Raia ve ark.nın KF'lilerde yaptığı bir çalışmada, intestinal inflamasyon ve permeabilitenin, duodenum mukozasında morfolojik olarak değişiklik olmaksızın, lamina proprianın mononükleer hücrelerle infiltrasyonu, "bakteriyel overgrowth" ve mukoid değişiklikler sonucunda da artabileceği gösterilmiştir.¹⁰

KF ve hipotiroidi/guatr birlikteliği ilk olarak 1960'lı yıllarda görülmüş, ekspektoran amaçlı kullanılan inhaler iyodürlere ikincil geliştiği saptanmıştır. Ayrıca tiroid epitel dokusunda bulunan CTFR protein defekti sonucu bozulmuş iyon transportu ve KF'li hastaların iyot alımının ve idrar atılımının normal popülasyona göre %40 oranında daha az olmasından ötürü KF ve hipotiroidi birlikteliği sık görülebilmektedir.^{11,12} Başlıca emilim yeri duodenum olan iyotun, ekzokrin pankreatik yetmezliği olan kişilerde, bozulmuş enterohepatik sirkülasyon ve pankreatik enzim yetersizliğine sekonder tiroksin bağlayan proteinin azalması sonucu ancak yarısı emilebilmektedir.¹³ Yapılan başka bir çalışmada, KF'li hastalarda malnutrisyon ile iyot emilimi arasında korelasyon bulunamamış, bu hastaların ter yoluyla iyot kaybı olduğu savunulmuştur.¹⁴ ÇH'de ise otoimmün aktiviteye sekonder otoimmün tirodit gelişmektedir. Olgumuzdaki mevcut hipotiroidinin, otoimmün ya da konjenital olmayıp, iyot eksikliği sonucu gelişen dishormonogenezis nedeni ile olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki KF'li hastalarda ÇH riski, normal popülasyona göre daha yüksektir. Yeterli nutrisyonel ve PERT desteği sağlanmasına rağmen büyüme geriliği olan KF'li hastaların, ÇH gibi malabsorpsiyona yol açan diğer hastalıklar açısından da değerlendirilmesini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

- Kiper N, Yalçın E. Kistik fibrozis. *Sted* 2003;12(4):131-3.
- Kostovski A, Zdraveska N. Coagulopathy as initial manifestation of concomitant celiac disease and cystic fibrosis: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:116-20.
- Walkowiak J, Blask-Osipa A, Lisowska A, Oralewska B, Pogorzelski A, Cichy W, et al. Cystic fibrosis is a risk factor for celiac disease. *Acta Biochim Pol* 2010;57(1):115-8.
- Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr* 2000;19(6):387-94.
- Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41(6):583-91.
- Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutrition consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(3):531-46.
- White H, Morton AM, Peckham DG, Conway SP. Dietary intakes in adult patients with cystic fibrosis--do they achieve guidelines? *J Cyst Fibros* 2004;3(1):1-7.
- Hide DW, Burman D. An infant with both cystic fibrosis and coeliac disease. *Arch Dis Child* 1969; 44(236):533-35.
- Littlewood JM. Coeliac disease in childhood. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995;9(2):295-327.
- Raia V, Maiuri L, de Ritis G, de Vizia B, Vacca L, Conte R, et al. Evidence of chronic inflammation in morphologically normal small intestine of cystic fibrosis patients. *Pediatr Res* 2000;47(3):344-50.
- Li H, Ganta S, Fong P. Altered ion transport by thyroid epithelia from CFTR(-/-) pigs suggests mechanisms for hypothyroidism in cystic fibrosis. *Exp Physiol* 2010;95(12):1132-44.
- Thamm M, Ellert U, Thierfelder W, Liesenkötter KP, Völzke H. [Iodine intake in Germany. Results of iodine monitoring in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50(5-6):744-9.
- Hiss JM Jr, Dowling JT. Thyroxine metabolism in untreated and treated pancreatic steatorrhea. *J Clin Invest* 1962;41(5):988-95.
- Naehrlich L, Dörr HG, Bagheri-Behrouzi A, Rauh M. Iodine deficiency and subclinical hypothyroidism are common in cystic fibrosis patients. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27(2):122-5.