



## Çölyak Hastalığı İle Birlikte Olan Ülseratif Kolit Tanısı Alan Vaka Sunumu

Tahir BURAN<sup>1</sup>, Şeref SÜLÜKÇÜ<sup>2</sup>, Elmas KASAP<sup>1</sup>

Gönderim Tarihi / Received: 24.11.2016

Kabul Tarihi / Accepted: 21.12.2016

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

<sup>2</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Tahir BURAN, e-mail: tahir.buran@hotmail.com

### ÖZ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde, glutene karşı gelişen immün cevap sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Klinik spektrumu, klasik malabsorpsiyondan asemptomatik sessiz şekline kadar değişkenlik gösterir. Tip 1 diyabetes mellitus ve otoimmün tiroitid gibi otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıkça gösterilmiştir. Bu durumda, çölyak hastalığı ile inflamatuvar barsak hastalığı birlikteliği beklenebilir. Ancak literatürde bu vakalar beklenildiği kadar fazla değildir. Biz bu vakamızda uzun yıllar gelişme geriliği nedeniyle tetkik edilen ishal nedeniyle çölyak hastalığı tanısı alan fakat glutensiz diyete rağmen şikayetleri gerilemeyen, sonrasında çölyak hastalığı ile birlikte olan ülseratif kolit tanısı alan bir olguyu sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak Hastalığı, İshal, Ülseratif kolit

### ABSTRACT

In genetically predisposed individuals, celiac disease is a disease that results in an immune response to gluten. The clinical spectrum varies from classical malabsorption to asymptomatic silent pattern. The association with autoimmune diseases such as type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis has been frequently demonstrated. In this case, celiac disease and inflammatory bowel disease may be expected. However, in the literature these cases are not as much as expected. In this case, we presented a case of ulcerative colitis with celiac disease, which was diagnosed with diarrhea for many years because of diarrhea, but had no complaints despite gluten-free diagnosis and later celiac disease.

**Keywords:** Celiac Disease, Diarrhea, Ulcerative Colitis

### GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak yatkın bireylerde, glutene karşı gelişen immün yanıt sonucu ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Çoğu Avrupa toplumlarında prevalansı ortalama olarak %1 bildirilmiştir (1, 2). Glutene duyarlı enteropati, çölyak sprue (nontropical sprue) olarak da adlandırılır (3). Çocukluk çağının en yaygın malabsorpsiyon nedeni olan bu hastalık çocukları ve erişkinleri yaşam boyu etkilemekte ve her yaşta ortaya çıkabilmektedir. İtalya'da yapılan bir çalışmada ÇH'larının %4'ü 65 yaş üstünde tanı almıştır (4). Çoğu hastada atipik ya da sessiz bir klinik seyir söz konusudur. Glutene maruz kalma süresi ile otoimmün hastalık başlama ve gelişme süreci de doğru orantı gösterir. ÇH'lığında glutenin içindeki gliadin veya çeşitli dokulara karşı IgA'nın ön planda olduğu güçlü humoral ve sitotoksik hücrel immün yanıt gelişir (3, 4). İnce bağırsak mukozasında oluşan immün yanıt inflamasyon, villöz atrofi ve kript hiperplazisi ile karakterizedir. Sıklıkla proksimal ince bağırsakta ve yama tarzında tutulum görülür. Klinik bulgular tutulan bağırsak segmentine ve uzunluğuna göre değişkendir. Temel sorun ince bağırsaklarda olmasına karşın tüm sistemler etkilenebilir (5). IgA/IgG tipi anti-doku transglutaminaz (anti-tTG), anti-endomisium (EMA) antikorları serolojik belirteçlerdir. Genetik yatkınlığı işaret eden HLA-DQ2, DQ8 doku tipleri tanıyı destekleyicidir. Tanıda altın standart ince bağırsak biyopsi bulgularıdır. Marsh III ve daha ileri histopatolojik değişiklikler kesin tanı koydurur.

Fakat %10 yanlış negatif sonuçlar vermesi nedeniyle tanıda gecikmeye neden olabilmektedir. Tanı sonrasında sıkı glutensiz diyet ile bu antikör düzeylerinin düşmesi veya tamamen kaybolması beklenir ki bu, takip açısından önemlidir. Erişkinlerde ise çocuklardakine oranla daha nadirdir ve başlangıç bulgu olarak hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Bununla birlikte başvuruda ek olarak anemi, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, diyabetes mellitus, gelişme geriliği, nonspesifik transaminaz yüksekliği gibi ekstraintestinal bulgular saptanabilir ya da tipik semptomları olmaksızın hastalık bu bulgularla da ortaya çıkabilir. Otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, otoimmün tiroitid, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıklar da ÇH'larında genel popülasyona oranla daha sık olarak görülmektedir (3, 6).

ÇH heterojen bir hastalıktır, sadece klinik bulgular değil aynı zamanda ince bağırsak mukozasındaki patolojik değişikliklerin derecesi de farklıdır. Aile içi ÇH'nin daha sık görülmesinin HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 gen lokusu ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Olguların %40'ında bu HLA heterodimerleri pozitifdir. Bunlardan başka HLA olmayan genlerin de hastalık patogenezinde rolü vardır (7). ÇH ile ilişkili HLA-DQ moleküllerine bağlı gluten peptidlerinin intestinal mukozadaki antijen spesifik T hücrelerince tanınması, onların proliferasyonuna ve sitokin salınımına neden olur (7).

ÇH'de tetikleyici ajan buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten proteinindeki spesifik immünojenik peptidlerdir. Bu proteinler sindirime dirençli oldukları için doğrudan ince bağırsak lamina propriasına ulaşır. Bu peptidlerden biri 33 aminoasitlidir ve brush border membranı geçerek spesifik Th1 hücrelerini aktive eder. Bunu CD4+ T lenfositlerin lamina propriaya ve CD8+ T lenfositlerin intestinal epitelyuma infiltrasyonu izler (8). HLA-bağlı gluten peptidlerinin T lenfositler tarafından tanınması onların aktivasyonuna, B hücrelerinin klonal çoğalmasına ve antikor üretimine yol açar (10). tTG immün yanıtta önemli rol oynar ve vücutta çeşitli dokularda bulunur. Bu enzim glutamin rezidülerini deamine eder. Deamine olmuş ve bu nedenle negatif yüklü peptidler, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 molekülleri için çok yüksek afiniteye sahiptir ve ÇH'lığında immün yanıtta anahtar rol oynar. İnce bağırsak biyopsisi ve seroloji ile ÇH tanısı konan bireylerin, ikiz kardeşlerinde yapılan çalışmalarda beş yıllık sürede ÇH gelişmesinin olasılığı monozygotiklerde %70, dizigotiklerde %9 bulunmuştur (9). Sonuç olarak ÇH genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır.

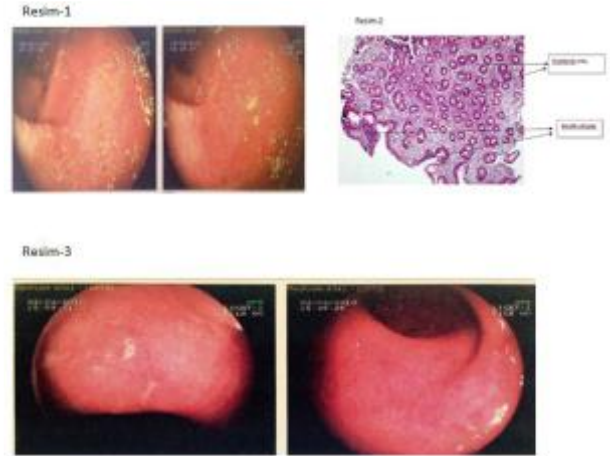
Biz bu vakamızda uzun yıllar gelişme geriliği nedeniyle tetkik edilen ishal nedeniyle ÇH tanısı alan fakat glutensiz diyetle rağmen şikayetleri gerilemeyen, sonrasında ÇH ile birlikte olan ülseratif kolit tanısı alan bir olguyu sunduk.

### OLGU

20 yaşında erkek hasta, karında şişkinlik, halsizlik ve ishal şikayetleri ile Celal Bayar Üniversitesi Gastroenteroloji polikliniğine başvurdu. Hikayesinde zaman zaman barsak motilite düzenleyici ilaçlar aldığı fakat şikayetlerinin gerilemediği ve 12 yaşından itibaren açıklanamayan gelişme geriliği ve boy kısalığı ile dış merkezde tetkik edildiği öğrenildi. Soy geçmişinde annesi sağ sağlıklı, babası hipertansiyon hastası idi. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, halsiz ve rengi soluk görünümüne olup, 148 cm boyunda, 47 kilo ağırlığında, vücut kitle indeksi 21,5 kg/m<sup>2</sup>, tansiyon arteriyel 115/80 mmHg idi. Konjunktivalar ve cilt rengi soluktu, diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar bulgularına bakıldığında; beyaz küresi 7,230, hemoglobin 15,5 g/dL, HCT %45,4, MCV 85,8 fL, Mentzer-indeksi 17,6 idi. Serum vitamin B12 düzeyi 206 pg/mL, serum demiri 40 µg/dL, demir bağlama kapasitesi 320 µg/dL, ferritin düzeyi 40 ng/mL, AST:22 u/L ALT:27 u/L CRP:3 mg/L ve AGA Ig A, anti-dTG antikorları pozitif, AGA Ig Negatif bulundu. Yapılan endoskopik incelemede mide korpus, fundus ve antrum hiperemik, ödemli, pilor ağzından mideye safra reflüsü mevcut, duodenum 1. ve 2. kısımda mukoza ödemli, mozaik patern manzarasında görüldü. (Resim-1) Endoskopik biyopsi patolojisi ise: tamama yakın bir kısmında küntleşme, kısalma ve ödem eşliğinde villöz atrofi izlendi. Lamia propria orta derecede mikst yangısal hücre infiltrasyon; duodenum epitelinde belirgin vakuoler dejenarasyon ve CD3 pozitifliği gösteren yoğun intraepitelyal lenfosit artışı dikkat çekmekte olup, kripta epitelinde ise mitoz sayısında hafif bir artış görüldü. (Marsh skoru: III, modifiye Marsh sınıflaması: tip IIIB). Hastanın duodenum biyopsi sonucu çölyak hastalığı ile uyumlu görüldü. (Resim-2). Hastadan yapılan tetkiklerde hastaya glutensiz diyet düzenlenmesi

için diyetisyene yönlendirildi, diyet uygulandıktan sonra kontrol önerildi. İshal şikayeti azalan fakat arada kanlı dışkılama şikayeti tarif eden hasta, 10 ay sonra tekrar gastroenteroloji polikliniğine başvurdu. Tekrarlanan değerlendirmemizde rektal tuşe normal gayta bulaşı ve gaitada gizli kan (+4 pozitif) tespit edildi. Yapılan kolonoskopik incelemede; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, sigmoid ve inen kolon normal, rektum distalinde mukoza ödemli, ülser, vasküler görünüm kaybolmuş, dokunmakla frajil görünüm mevcut olduğu görüldü.

(Endoskopik Aktive İndeksi: 8 puan) (Resim-3). Rektumdan alınan biyopsi incelenmesinde; mukoza ve submukozada yer alan kriptaların düzensiz, deforme ve sayıca azalmış olduğu, kripta lümeninde ve aradaki dokuda polimorfonükleer hücrelerden zengin inflamatuvar reaksiyon varlığı gözlemlendi. Bu özellikler ile histopatolojik olarak ülseratif kolit tanısı alan hastaya Mesalazin 500 mg 3x1/gün peroral, Mesalazin lavman 60 gr 1x1/gün rektal tedavileri başlandı. Hastanın kontrollerinde ishal ve kanlı dışkılama şikayetleri tamamen geriledi.



### TARTIŞMA

ÇH başta tip 1 diabetes melitus ve otoimmün tiroitit olmak üzere otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, Addison hastalığı, romatoid artrit, Sjögren sendromu gibi diğer bazı otoimmün hastalıklar ile de ilişkili olabilir (11, 12). Özellikle tip 1 diabetes ile olan genetik ilişkisi iyi tanımlanmış olsa da glutensiz diyetin kan şekeri regülasyonu üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır (13). Çölyak ve inflamatuvar barsak hastalığındaki otoimmün bozuklukların prevalansını araştıran bir çalışmada ÇH'larındaki otoimmün hastalık prevalansı %25,6 iken en sık gözlenen otoimmün bozukluk da Hashimoto tiroititi olarak bildirilmiştir (14). ÇH ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmasa da olgu sunumu şeklinde birliktelikler bildirilmiş ve ortak patogenetik immün mekanizmaya sahip oldukları öne sürülmüştür. Fakat tedavileri birbirinden farklıdır. Bu birlikteliğin araştırıldığı bir çalışmada çölyak hastalarında İBH prevalansının kontrol grubuna göre 10 kat artmış olduğu ancak İBH hastalarındaki ÇH prevalansının kontrol grubu ile benzer olduğu saptanmıştır (15). Benzer bir çalışmada İBH olanlarda genel popülasyona oranla ÇH gelişme riskinde

artış olmadığı bildirilmiştir (16). Çölyak hastaları ve birinci derece akrabalarındaki inflamatuvar barsak hastalığı sıklığını araştıran bir çalışmada, bu hastalarda normal popülasyona oranla daha sık Crohn hastalığı olmakla birlikte %3,6-8,5 daha fazla İBS bildirilmiştir (17). Yapılan çalışmalarda ÇH ile İBS birlikteliği görülen ÇH tanısı alan olguların takiplerinde 7 ay -12 yıl sonra İBH tanısı aldıkları görülmüştür (18). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hem IBS hem de İBH'da barsak mikroflora bozulması ile ilgili spekülasyonlar mevcut olup ilerleyen dönemlerde IBS ile takip edilen olgularda İBH dönüş olabilir mi şeklinde bir soru sormak gerekmektedir. Hastamızda daha önce klinik, serolojik ve histopatolojik bulgulara göre ÇH olarak değerlendirilmiş olup, aylar sonra glutensiz diyete uyuma rağmen tekrarlayan kronik ishali ve kanlı dışkılama şikayeti nedeniyle yapılan kolonoskopi ve biyopsi bulgularına dayanılarak ülseratif kolit tanısı konuldu. Bu nedenle ÇH'da endoskopi ile birlikte mutlaka kolonoskopik değerlendirme önerilmelidir.

ÇH olguları ishal, steatore, kilo kaybı ve anemi bulguları ile başvururlar ancak tanıda 13 yıla kadar varabilen gecikmeler bildirilmiştir. Son zamanlarda serolojik testlerdeki gelişmeler ve hastalık hakkında klinik şüphenin artması nedeniyle daha sık tanı konulmaya başlanmıştır. Nadir de olsa ÇH çocuklardaki büyüme gelişme geriliğinin bir sebebi olabilir (19). Bizim hastamızda büyüme gelişme geriliği ile takip edildikten yıllar sonra çölyak hastalığı tanısı konulabilmiştir. Bu nedenle bu hastalığın mutlaka tüm hekimlere (branşları ne olursa olsun) ve özellikle aile hekimlerine sık sık çeşitli toplantılarla hatırlatılıp farkındalık sağlamak gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:383-389.
2. Akın M, Songür Y, Aksakal G. Clinical and laboratory features and, extraintestinal manifestations of Celiac disease in adults. *J Clin Anal Med* 2012;3:194-197.
3. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006; 55:1746-1753.
4. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: B.C. Decker, 2004: 932- 943.
5. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109:412-421.
6. Alıcı S, Algün E, Türkdöğün K, Uğraş S, Dülger H. Malabsorpsiyon Sendromu, Dimorfik Anemi ve Osteomalazi ile Karakterize Çölyak Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2002; 13:94-98
7. Wolters VM, Verbeek WH, Zhernakova A, et al. The MYO9B gene is a strong risk factor for developing refractory celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1399-1405.
8. Schumann M, Richter JF, Wedell I, et al. Mechanism of epithelial translocation of the alpha (2)-gliadin-33mer in celiac sprue. *Gut* 2008; 57: 747-754.
9. Nistico L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG. Concordance, disease progression, and heritability of celiac disease in Italian twins. *Gut* 2006; 55: 803-808.
10. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6583-6593.
11. Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73:711-716.

12. Leeds JS, Hopper AD, Sanders DS. Coeliac disease. *Br Med Bull* 2008; 88:157- 170.
13. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002; 23:464-483.
14. Bardella MT, Elli L, De Matteis S, Floriani I, Torri V, Piodi L. Autoimmune disorders in patients affected by celiac sprue and inflammatory bowel disease. *Ann Med* 2009; 41:139-143.
15. Leeds JS, Höroldt BS, Sidhu R, Hopper AD, Robinson K, Toulson B, et al. Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:1214-1220.
16. Casella G, D'Inca R, Oliva L, Daperno M, Saladino V, Zoli G, et al. Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: An IG-IBD multicentre study. *Dig Liver Dis* 2010; 42:175-178.
17. Masachs M, Casellas F, Malagelada JR. Inflammatory bowel disease in celiac patients *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99:446-450.
18. Gasbarrini G, Ciccocioppo R, De Vitis I, Corazza G.R. Coeliac disease in the elderly *Gerontology* 2001; 47:306-310
19. Catassi C, Fasano A. Celiac disease as a cause of growth retardation in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16:445-449.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

