

Jejunal non-hodgkin lenfoma ile ortaya çıkan çölyak hastalığı

A jejunal non-hodgkin's lymphoma: Initial presentation of celiac disease

Orhan SEZGİN¹, Engin ALTINTAŞ¹, Anıl TOMBAK², Tuğba KARABACAK²

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, İç Hastalıkları Anabilim Dalı², Patoloji Anabilim Dalı³, Mersin

Çölyak hastalığının ileri dönemindeki iyi bilinen komplikasyonlarından biri, ince barsak lenfoması gelişimi olup, nadir görülmektedir. Ayrıca çölyak hastalarının büyük kısmı belirtisiz veya tipik olmayan bulgulara sahip olduğu için, bu hastaların veya hastalıkla ilişkili komplikasyonların tanınması da oldukça geç ve zor olmaktadır. Bu nedenle bize tipik olmayan bulgularla başvurduğunda, jejunal kitle ve çölyak hastası olduğunu saptadığımız ve cerrahi rezeksiyon sonrası barsakla ilişkili T hücreli lenfoma tespit ettiğimiz olgumuzu sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, lenfoma, komplikasyonlar

A well known rare advanced complication of celiac disease is development of intestinal lymphoma. Furthermore, because of most celiac patients are asymptomatic or have atypical findings, recognition of these patients and disease related complications may be late and difficult. Therefore, we wanted to report a case, when applied to us with atypical findings and we determined jejunal mass and after then celiac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma after surgical excision.

Key words: Celiac disease, lymphoma, complications

GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak duyarlı bireylerde, glutene karşı olan uygunsuz bir T hücre aracılı immün cevap ile gelişir. Toplumdaki görülme sıklığı yaklaşık % 1'dir (1-3, 7). Çoğu çölyak hastasında belirti yok ya da çok azdır. Demir eksikliği anemisi, hastalığın en sık karşılaşılan klinik belirtisidir (3-5, 11). Hastalık, nadir, fakat önemli bir komplikasyonla ortaya çıkabilir; tanı anında, enteropati ilişkili T hücreli lenfoma ve bazen de lenfoma ile ÇH eş zamanlı saptanabilir (7). Çölyak hastaları, glutensiz bir diyetin, hastaları tüm komplikasyonlardan, özellikle de enteropati ilişkili T hücreli lenfoma gelişiminden koruyabileceği için, erken yaşlarda düşünülmesi ve tanı alınmalıdır.

O nedenle hastanemize, jejunal kitleye bağlı gastrointestinal tıkanıklık belirtileri ile başvuran ve sonradan enteropati ilişkili T hücreli lenfoma ve ÇH teşhisi konulan bir vakayı, ilişkili literatürü inceleyerek yayınlamayı amaçladık.

OLGU

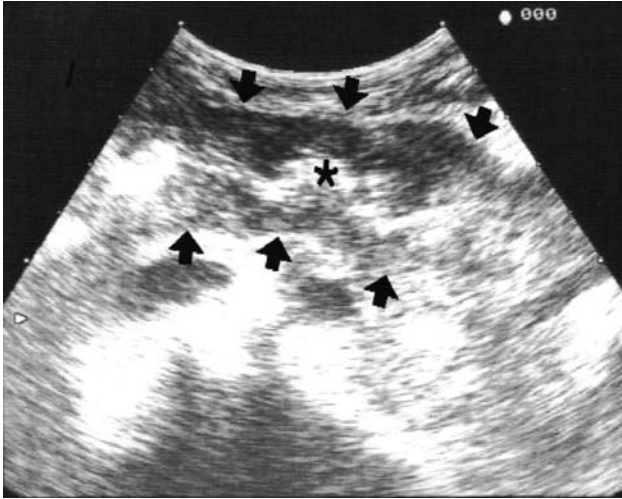
69 yaşında erkek hasta hastanemize, Şubat 2005'te, abdominal ağrı ve kusmayla başvurdu.

Bu şikâyetleri 3 aydır devam ediyormuş ve son 1,5 aydır, şikâyetlerinin ciddiyeti artmış. Abdominal ağrı, asıl umblikus etrafında olup, yemekle şiddeti değişmiyormuş. Ayrıca, bulantı ve genellikle yemeklerden yarım saat sonra olan sindirilmemiş gıdaları içeren kusma da oluyormuş. Konstipasyonu olan hasta, 3-4 günde bir defekasyon yapıyormuş. Son 4 ayda yaklaşık 15 kg kilo kaybı olmuş. Hasta, 6 yıl önce benign prostat hipertrofisi ve 8 ay önce de inguinal herni nedeniyle opere olmuş. Soygeçmişinde herhangi bir özellik yoktu.

Fizik muayenede, hastanın kaşektik ve cilt turgor tonusunun azalmış olduğu görüldü. Laboratuvar incelemesinde Hb; 10,9 g/dL, Hct; % 32,9; hipokrom, mikrositer anemi vardı, lökosit; 9790/mm³, platelet; 557.000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı; 70 mm/saat, Na; 136 mEq/L (132 - 146 mEq/L), K; 4,1 mEq/L (3,7 - 5,4 mEq/L), kreatinin; 0,29 mg/dL (<1,2 mg/dL), üre; 47 mg/dL (17 - 50 mg/dL), Ca; 8,26 mg/dL (8,7 - 10,7 mg/dL), albümin; 2,5 gr/dL (3,4 - 4,8 g/dL), glukoz; 95 mg/dL (76 -100 mg/dL), globulin; 4 gr/dL (2,6 - 3,5 g/dL), CRP; 33,7 mg/L (<5 mg/L), total bilirubin; 0,39 mg/dl (0,3 - 1,2 mg/dL), direk bilirubin; 0,13 mg/dL (0 - 0,3 mg/dL), alkalem fosfataz; 129 U/L

(30 – 270 U/L), gama-glutamil transpeptidaz; 30 U/L (<49 U/L), ALT; 14 U/L (<41 U/L), AST; 17 U/L (<38 U/L), total kolesterol; 71 mg/dL (144 – 265 mg/dL), LDL; 35 mg/dL (<155 mg/dL), HDL; 23 mg/dL (30 – 70 mg/dl), VLDL; 7 mg/dL (<40 mg/dL), trigliserid; 38 mg/dL (55 – 260 mg/dL), Fe; 10,9 µg/dL (53 – 167 µg/dL), total demir bağlama kapasitesi; 93 µg/dL (291 – 400 µg/dL), ferritin; 175 ng/mL (30 – 400 ng/mL), folik asit; 4,5 ng/mL (4,2 – 19,9 ng/mL), vitamin B₁₂; 1526 pg/mL (197 – 866 pg/mL) bulundu. Protein elektroforezinde, gama globulinde artış olduğu saptandı (% 33,3).

Abdominal USG'de, karaciğerin çok az büyüdüğü ve ekusunun arttığı, jejunal duvarların kalınlaşarak bir kitle gibi görüldüğü, sağ alt kadranda, duvarın düzensiz olduğu saptandı (Resim 1a-1b). Barsak kıvrımları arasında çok az sıvı vardı. Me-

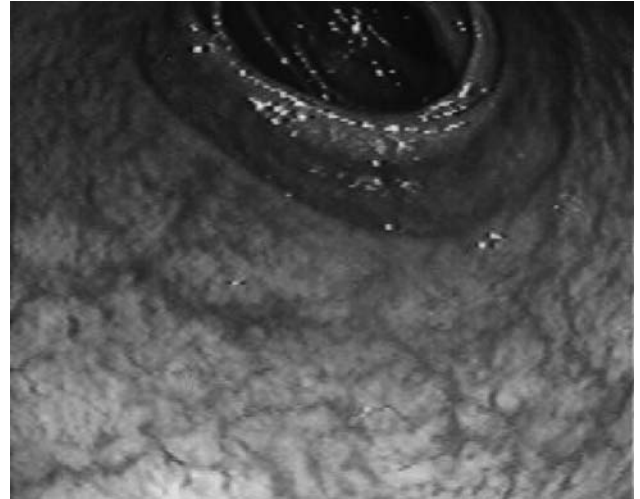


Resim 1a. Abdominal ultrasonda jejunum duvarında kalınlaşma (oklar) görülüyor. *: barsak lümeni



Resim 1b. Aynı jejunal duvarın enine kesiti

zenterde, en büyüğünün çapı 14x8 mm olan birçok lenfadenopati görüldü. Böylece endoskopi yapıldı; jejunuma 140 cm'ye kadar girildiğinde; evre II özofajit, hiatal herni, atrofik gastrit görüldü ve ayrıca, bulbar mukoza atrofik, soluk, çok az nodülerdi ve jejunumda submukozal kan damarları görülür hale gelmişti (Resim 2). Jejunumdan çoklu biyopsiler alındı. Ne yazık ki, jejunumdaki kitleye ulaşamadı. İnce barsak grafisinde, intestinal mukozal kıvrımlarda kalınlaşma olduğu gözlemlendi. Kolonoskopi normaldi. Neticede, ÇH düşünülür ve doku transglutaminaz antikoru (anti-tTG) bakıldı. Anti-tTG 27,83 U/ml idi (<20 U/ml). Abdomino-pelvik bilgisayarlı tomografide, yaygın hepatosteatoz, parakolik ve perisplenic alanlarda serbest sıvı, mezenterde artmış dansite ve kirli görünüm, intestinal düğümlerinin



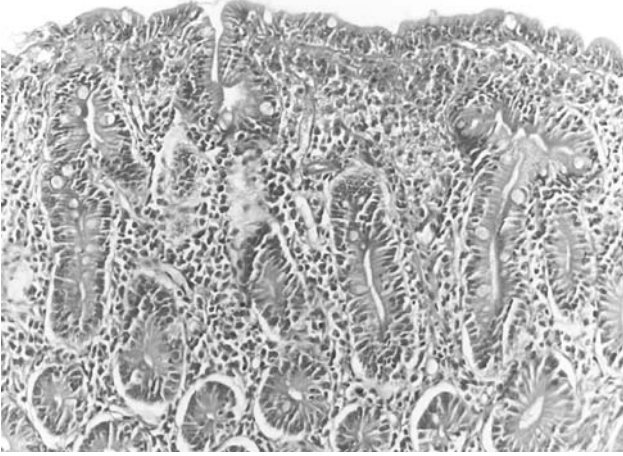
Resim 2. Endoskopide, duodenumun atrofik mukozası ve belirgin submukozal damarlar görülüyor

lümenlerinde genişleme ve pelviste bazı alanlarda, rektum yanında, kitleleri andıran barsak duvar kalınlaşmaları, 1–1,5 cm'lik mezenterik lenf nodları görüldü.

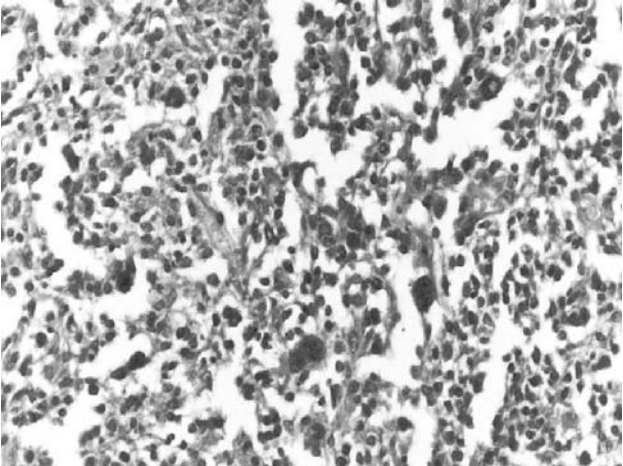
Jejunal biyopside, villilerde düzleşme, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfositoz, lamina propriada lenfoplazmositer ve polimorfonükleer lökositleri içeren karışık tipte hücre infiltrasyonu saptandı. Özel enfeksiyon ajanı bulunmadı. Histomorfolojik bulgular, Marsh tip III ÇH ile uyumlu idi (Resim 3a-3b).

Çölyak hastalığı tanısından sonra, intestinal kitlenin lenfoma olabileceği düşünülürdü. Böylece, Mart 2005'te, tanısal ve terapötik amaçlı laparotomi yapıldı. Tümöral kitlenin jejunumdan kay-

naklandığı saptandı ve kısmi intestinal rezeksiyon ve uç uca jejunojejunostomi yapıldı. Elli cm'lik intestinal düğüm çıkartıldı. Rezeksiyonu yapılan örneğin patolojik incelemesinde, lamina propria'da, daralmış stoplazmalı, oval, yuvarlak ve yer yer ikili-çoklu nucleuslu atipik hücrelerin olduğu, bunların submukozayı ve muskularis propria'yı yaygın olarak infiltre ettiği görüldü. CD3'ün immünohistokimyasal boyanması pozitif olarak bulundu, CD20, CD79a, EMA, CD15, sitokeratin, CD30 ile boyanma saptanmadı. Tümör dışındaki alanlardan hazırlanan ince kesitlerde, villilerde düzleşme, kript hiperplazisi, lamina propria'da lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu ve yaygın intraepitelyal lenfositoz görüldü. Patolojik tanı, enteropati ilişkili T hücreli non-Hodgkin lenfoma ve ÇH idi. Çıkartılan 21 lenf nodu-



Resim 3a. Jejunal biyopside, villilerde düzleşme, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfositoz



Resim 3b. Lamina propria'da, lenfoplazmositer ve polimorfonükleer lökositleri içeren karışık tipte hücre infiltrasyonu görülüyor (Mars tip III)

nun patolojik incelemesinde, 1 nodda malign lenfoma infiltrasyonu görüldü, diğerleri ise reaksiyonel lenf nodları idi.

Cerrahi sonrası dönemde, ek problem gelişmedi ve hasta, kemoterapi planlanarak taburcu edildi. Bununla beraber hasta, ne kemoterapiyi, ne de herhangi bir tıbbi destek tedavisini kabul etti ve kontrollere de gelmedi. Sonradan, hastanın Ekim 2005'te öldüğü öğrenildi.

TARTIŞMA

Ülkemizde, geniş çaplı istatistik sonuçlar olmasına rağmen, toplumda ÇH sıklığı oldukça fazladır; Batı literatüründe, yaklaşık %1 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bununla beraber, çoğu çölyak hastası belirtisiz ya da çok az belirtiyeye sahip olduğu için, çoğu hastanın tanısı konulamaz ve bu nedenle hastalığın gerçek sıklığını saptamak imkânsızdır. Ülkemizde, farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çölyak hastalığı oranının, %0,02 – 0,7 olduğu rapor edilmiştir (1–3, 7).

Hastalık, genetik olarak duyarlı bireylerde, buğday, arpa ve çavdarda bulunan glutene karşı uygunsuz T hücre aracılı bir immün yanıt sonucu gelişir. Hastaların %95'inden fazlasında, HLA-DQ2 ($\alpha 1^*501, \beta 1^*02$) heterodimer veya HLA-DQ8 ($\alpha 1^*0301, \beta 1^*0302$) ekspresyonu vardır; HLA-DQ2 molekülünün antijen sunan oluklarında, glutenden köken alan gliadin peptidleri, intestinal mukozal T hücreleri uyarır (4, 8). Bu HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 moleküllerinin ekspresyonu gereklidir, ancak hastalık gelişmesi için yeterli değildir (8). HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 haplotiplerine sahip olmayan insanlarda ÇH gelişmesi olası değildir (8).

Çölyak hastalığının tanısı, intestinal biyopsideki karakteristik patolojik değişikliklerin görülmesi ve glutensiz diyeti takiben klinik ve/veya histolojik düzelmenin eşlik etmesi ile konulur (9). Pozitif serolojik testler hastalığı destekler, ancak gerekli değildir (9). Antigliadin antikorlar (AGA, IgA ve IgG), antiendomisyal antikorlar ve anti-tTG, ÇH'nin serolojik göstergeleridir (10). Bizim hastamızda anti-tTG pozitif. Glutensiz diyet sonrası bu testler negatifleşebilir (10).

Çoğu çölyak hastası, sanıldığı gibi kronik diyare, steatore gibi belirtilerle başvurmaz. Steatore sadece ciddi intestinal tutulum varsa görülür, fakat hastalık sıklıkla proksimal ince barsağa sınırlıdır (4). Diyare hastaların sadece 1/3'ünde görülür ve asıl, tutulan barsak segmentinin uzunluğuna

bağlıdır (9), çoğu hastada ise, demir eksikliği anemisi saptanabilir ve bu, hastalığın en sık görülen klinik ortaya çıkış şeklidir (3–5, 11). Karın ağrısı, osteoporoz, kemiklerde kırılmalar, vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliği, hipertransaminazemi, psikiyatrik ve nörolojik problemler (polinöropati, ataksi, epilepsi gibi), dermatolojik hastalıklar (dermatitis herpetiformis), otoimmün tiroidit, Tip 1 diabetes mellitus ve diğer otoimmün hastalıklar (Tip 2 otoimmün poliglandüler sendromun bir parçası olarak), ÇH'nin seyri sırasında görülebilir (4, 6). Çölyak hastalığında, gastrointestinal neoplazmlar; orofaringeal, özofageal, intestinal karsinomlar ve T hücreli lenfoma %11'e varan oranlarda görülebilir (3, 4). Gelişen lenfoma, enteropati ilişkili T hücreli lenfomadır, nadirdir; tüm non-Hodgkin lenfomaların %1'inden azını oluşturur, bununla beraber, B hücreli lenfomalar da gelişebilir (7). Lenfoma gelişiminin sıklığı ve neden tüm hastalarda lenfoma gelişmediğinin sebebi belli değildir, fakat olasılıkla çevresel ve genetik etkenlerle ilişkilidir (7). Bir çalışmada, HLA sınıf-II antijenler araştırıldığında, enteropati ilişkili T hücreli lenfomanın ve ÇH'nin aynı kökenden geliştiği görülmüş; her 2 hastalıkta da DRB1*03, DQA1*0501 ve DQB1*0201'in önemli derecede arttığı bulunmuştur. Kontrol grupları ile çölyak hastaları karşılaştırıldığında, enteropati ilişkili T hücreli lenfoma'da DRB1*03,04 heterozigotluğunun belirgin derecede arttığı tespit edilmiştir (7). Böylece, DRB1*04 veya bir alt tipi, risk altındaki çölyak hastalarında, lenfoma gelişimi için potansiyel bir göstergeç olabilir (7). DQB1*0201 homozigotluğu ise, enteropati ilişkili T hücreli lenfomadan koruyucu olabilir; homozigotlarda, hastalık belirtileri daha fazla olup, hastalar, daha erken dönemlerde doktora başvurur ve glutensiz diyetle erken dönemlerde geçilir. Glutensiz diyetle, hastalığın erken dönemlerinde geçildiği için de malignensi gelişim riski azalacaktır (7). Zıt olarak, DQB1*0201 homozigotluğu olmayan hastalarda, hastalık subklinik olarak ilerler, glutene maruz kalınan süre uzar ve böylece, lenfoma gelişim riski artar (7). Biz, hastamızın HLA antijen görüntüsünü bilmiyorduk, ancak hasta, 7 dekat boyunca belirtisizmiş ve hastalık sessiz bir seyir izlemiş, ÇH tanısı ancak hasta, 69 yaşındayken, bize, intestinal tümör belirtileriyle başvurduğunda konulabildi.

Klasik belirtileri olan hastalarla, belirtisiz hastaların aynı oranda malignensi gelişim riskine sa-

hip olup olmadıkları bilinmemektedir (7). Bizim hastamızda olduğu gibi tanı anında lenfoma ve ÇH eş zamanlı saptanabilir. Lenfoma tanısı alan hastaların bazılarında, altta yatan, tanısı konulmamış bir ÇH olabilir (7).

Çölyak hastalığında, intestinal mukozadaki en erken morfolojik anormallik, lenfosit infiltrasyonudur, çoğu intraepitelyal lenfositlerin CD3 ile CD8 ve bazılarının da CD4 ekspresyonu yaptığı görülür (7). Bu lenfositler sitotoksiktir ve lenfoma gelişimindeki rolleri araştırılmaktadır.

Hastalığın tedavisinde ve lenfoma gelişiminden korumada, gluten içeren gıdaların, ömür boyunca diyetten uzaklaştırılmaları gerekir. Glutensiz diyet sonrası, hastaların çoğunda klinik düzelme görülür ve intestinal mukozal mimari normale döner (7). Düzelmeyen az sayıdaki hastada, refrakter hastalık düşünülür; altta yatan bir jejunoleitis (ülseratif jejunit), lenfoma veya mezenterik lenf nodu kavite sendromu (5, 7) ya da diyet uyumsuzluk olabilir. Ülseratif jejunit, lenfomayla çok yakın ilişkilidir (7). Çölyak hastalığında lenfoma tanısı koymak zor olabilir. Karın ağrısı, açıklanamayan kilo kaybı, ciddi kas kuvvetsizliği, lenfadenopati, karında kitle varlığında, lenfomadan şüphe edilmelidir (7). Tanı anında barsak tıkanıklığı ve perforasyon, eş zamanlı olarak görülebilir. Bizim hastamızda, karın ağrısı ve kilo kaybı vardı. Radyolojik inceleme sonrasında, jejunal duvar kalınlaşması ile mezenterik lenf nodları saptandığında, endoskopik biyopsi yapıldı ve ÇH ile uyumlu bulundu ve ÇH zemininde gelişmiş bir intestinal lenfoma düşünüldü. Terapötik cerrahi işlem sonrasında da enteropati ilişkili T hücreli lenfoma tanısı konuldu.

Lenfoma tedavisinde, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilir (7). Çoğu hastada, lenfoma ileri aşamadır ve beklenen yaşam süresi 1 yılın altındadır. Bazı zamanlar ise, kısa bir intestinal segmente sınırlıdır ve sadece cerrahi işlemle bile kür sağlanabilir (7).

Sonuç olarak, çölyak hastaları daima tipik belirtilerle birlikte değildirler. Özellikle ileri yaşlarda jejunal bir kitle, özellikle de lenfoma saptanırsa, ÇH mutlaka düşünülmelidir. Malignensi, hastalığın ileri evrelerinde görülebileceği için, erken dönemlerde, ÇH akla getirilerek tanısı konulmalı ve glutensiz diyetle geçilmelidir. Erken dönemlerde glutensiz diyetle geçilmesiyle hastalar, malignensi gelişiminden korunabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Karaaslan H, Bektaş M, Bozkaya H, et al. Gönüllü kan donörlerinde gluten enteropatisi seroprevalansı. *Turk J Gastroenterol* 2003 (suppl): SB.03/8.
2. Yenice N, Gümrah M, Kozan A. Asemptomatik bireylerde gluten sensitif enteropati seroprevalansı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005; 4: 94-6.
3. Hoffman RJ, Dhaliwal G, Gilden DJ, Saint S. Special cure. *N Eng J Med* 2004; 351: 1997-2002.
4. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Eng J Med* 2002; 346: 180-8.
5. Freeman HJ. Adult celiac disease and the severe 'flat' small bowel biopsy lesion. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 535-45.
6. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Eng J Med* 2004; 350: 2068-79.
7. Holmes GKT. Celiac disease and malignancy. *Digest Liver Dis* 2002; 34: 229-37.
8. Green PHR, Jabri B. Celiac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-91.
9. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PHR. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 546-50.
10. Ciclitira PJ. AGA Technical review on celiac sprue. *Gastroenterology* 2001; 120: 1526-40.
11. Annibale B, Severi C, Chistolini A, et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 132-7.