

DOI: 10.4274/tpa.1816



# Çocuklarda protein kaybettiren enteropati

## Protein losing enteropathy in children

Gönül Çaltepe, Atakan Comba

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

### Özet

Protein kaybettiren enteropati, altında farkı hastalıkları barındıran, bağırsaktan protein, vitamin ve eser elementlerin kaybı ile giden bir klinik durumdur. Hastalık sindirim sistemine özgü hastalıklardan kaynaklanabildiği gibi sindirim sistemi dışı bazı sistemik hastalıklardan da kaynaklanabilir. Klinik bulguların temelini bağırsaktan protein kaybı sonucu gelişen hipoalbuminemi oluşturur. Hastalığın tedavisi ve seyri altta yatan hastalıkla yakın ilişkilidir. Bu derlemede protein kaybettiren enteropatilerin nedenleri, klinik bulguları ve tedavi yaklaşımları güncel bilgiler ışığında anlatılmıştır. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 7-12*)

**Anahtar sözcükler:** Çocuk, hipoalbuminemi, protein kaybettiren enteropati

### Summary

Protein-losing enteropathy is a medical condition which is characterized by loss of protein, vitamin and trace elements into the intestines which can be complicated by various diseases. The main causes of protein-losing enteropathy in children are primary or secondary intestinal lymphangiectasia, Menetrier disease, inflammatory and immunological disorders. Hypoalbuminemia, developed due to intestinal protein loss, provides the basis of clinical findings. Treatment and prognosis of the disease is closely related to the underlying disease. In this paper, the causes of protein-losing enteropathy, clinical findings and treatment approaches were reviewed in the light of current information. (*Turk Arch Ped 2013; 48: 7-12*)

**Key words:** Child, hypoalbuminemia, protein-losing enteropathy

### Giriş

Protein kaybettiren enteropati (PKE), sindirim sisteminden aşırı protein kaybı ile belirgin ve temelinde farklı hastalıkları barındıran bir klinik durumdur. Protein kaybettiren enteropati, sindirim sistemine (SS) özgü hastalıklardan kaynaklanacağı gibi SS dışı bazı hastalıklara bağlı olarak da gelişebilir (Tablo 1) (1-3). Proteinlerin SS'den kaybı albümin, serüloplazmin ve immünglobülinler (IgA, IgG, IgM) gibi yarılanma ömrü uzun olan proteinlerin plazma düzeyinde önemli düşüslere neden olurken insülin, IgE, pıhtılaşma faktörleri, prealbumin ve transferin gibi yarılanma ömrü kısa olan proteinlerin düzeyinde önemli bir değişme olmaz (2). Protein kaybettiren enteropatide bağırsaktan proteinler dışında demir, lipitler ve eser elementlerde de kayıp oluşur (4).

Hastalarda klinik bulguların temelini bağırsaktan albümin kaybı sonucu gelişen hipoalbuminemi oluşturur. Plazma

albümin düzeyi, albüminin sentez, yıkım ve dokulardaki dağılımı arasındaki ilişkiye bağlıdır. Vücutta albümin sentezi üzerinde, hormonal etmenler ve enflamatuar süreçler etkili iken asıl rolü beslenme oynamaktadır; esansiyel aminoasitler (özellikle triptofan) albümin sentezi için gereklidir (3). Normalde plazma albümininin her gün %6-10'luk miktarı yıkılarak veya SS'den kaybedilerek azalmaktadır. Protein kaybettiren enteropatili hastalarda SS'den olan bu kayıp %60'a kadar çıkmaktadır ki bunu karşılamak için karaciğerdeki albümin sentez yeteneği artırılsa da yeterli olmamaktadır. Bu durum hastalarda hipoalbuminemi ile sonuçlanmaktadır (1,3).

### Patofizyoloji

Protein kaybettiren enteropati, birincil intestinal lenfanjektazisi (BBL), enflamatuar bağırsak hastalıkları, doğuştan glikolizasyon bozukluğu ve sistemik lupus eritamatozus gibi birbirleriyle ilişkisi

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Atakan Comba, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

Tel.: +90 362 312 19 19 / 3734-3735 E-posta: adcomba@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 18.06.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.07.2012

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing*

olmayan hastalıkların hayatı tehdit eden bir komplikasyonu olarak gelişen bir klinik durumdur (5). Sindirim sisteminde mukozal enflamasyon yapan birçok hastalıkta PKE gelişebilir, bu hastalıkların klasik örneğini Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi enflamatuvar bağırsak hastalıkları oluşturur. Bağırsak mukozasında gelişen enflamasyon, hücre bütünlüğünü değiştirerek mukoza geçirgenliğini artırır. Yüzeysel epitel kaybı bağırsak lümenine protein kaçacağına neden olur ve mukozal hasarın derecesi ile doğru orantılı olarak proteinden zengin sıvı epitelden lümenine kaçır (1). Sindirim sisteminin bazı hastalıklarında mukozal enflamasyon olmaksızın da PKE gelişebilir. Örneğin Menetrier hastalığı, çoğunlukla sitomegalovirus ve Helicobacter pylori ile ilişkili olarak ortaya çıkan, midede dev pililerin oluşması ile belirgin bir hastalıktır. Bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı ve ödem gibi özgül olmayan SS bulguları ile belirti verir. Çocuklarda genellikle iyi gidişli olup, kendi kendini sınırlar, tekrarlama ve kalıcı hasar olmaz. Menetrier hastalığında parietal hücreler ve asit salgısı azalır, hücreler arası geniş "tight junction" lardan proteinden zengin sıvı mideye kaçar. Yapılan çalışmalarda "transforming growth factor  $\beta$ " tarafından "epidermal büyüme faktörü" almaçlarının (reseptörlerinin) aşırı uyarıldığı gösterilmiştir. Bu nedenle bazı dirençli olgularda epidermal büyüme faktörü almaç karşıtları (cetuximab) kullanılmış ve etkili olduğu bildirilmiştir (1,3,6). Çölyak hastalığında yüzey epiteli ve villüs kaybı nedeniyle hücreler arasından plazma proteinlerinin kaçıışı kolaylaşır. Süt, soya protein alerjisi veya eozinofilik gastroenterit gibi eozinofil ve mast hücre infiltrasyonunun eşlik ettiği durumlarda da bağırsakta geçirgenlik artmaktadır (1,7). Sistemik lupus eritematozus'ta PKE oluşmasında damar içi kompleman (C) aktivasyonu suçlanmaktadır. Komplemanlardan C3 ve C4 düzeylerinde azalma ve kompleman aktivasyonu, ayrıca INF  $\alpha$ , IL 6, ve TNF  $\alpha$  artışı bağırsak mukozasında geçirgenlik artışına neden olmaktadır (8).

Protein kaybettiren enteropatilerin diğer büyük sınıfını intestinal lenfanjiyektaziler oluşturur (Tablo 1). Birincil intestinal lenfanjiyektazi, ilk kez 1961 yılında tanımlanan, enterik lenfatiklerde yerel ya da yaygın genişleme ile belirgin ve vücudun diğer yerlerindeki lenfatik anomalilerle birlikte olabilen bir hastalıktır (9). Bu genişlemiş lenfatiklerin mukoza, submukoza veya serozada olmasıyla değişik klinik tablolar oluşabilir. Yapılan çalışmalarda lenfatik sistemin gelişiminde VEGFR3 (vasküler endotelial büyüme faktör reseptör 3), PROX1 (prospero-ilişkili homeobox-transkripsiyonel faktör), FOXC2 (forkhead transkripsiyonel faktör) ve SOX18 genlerinin rol oynadığı saptanmıştır. Hokari ve ark. (10) birincil intestinal lenfanjiyektazili hastaların duodenum biyopsisinde, bu genlerin mRNA ekspresyonunda değişiklikler olduğunu göstermişlerdir. Birincil intestinal lenfanjiyektazili hastalar genellikle üç yaşından önce tanı alır, kız ve erkekler eşit etkilenir. Lenfatiklerdeki genişleme ve staz lenfatik damarların yırtılması ve sonuçta proteinden zengin lenfatik sıvısının SS'ye kaybı ile sonuçlanır. Bu da hipoalbuminemi, lenfopeni, hipogamaglobülinemiye ve yağda eriyen vitaminlerin kaybına neden olur. Klinik olarak tek veya çift

tarafli alt ekstemite ödemi, ishal, bulantı, kusma ve yağlı kaka ile belirti verir (11,12).

İntestinal lenfanjiyektazi, lenfatiklerde tıkanıklık veya lenf basıncında yükselme gibi nedenlerle ikincil olarak da oluşabilir. Lenfatik tıkanıklık Crohn hastalığı, sarkoidoz, lenfoma gibi durumlarda oluşurken; lenf basıncında yükselme konjestif kalp yetersizliği, konstriktif perikardit ve Fontan operasyonu gibi kalp hastalıklarına ikincil olarak gelişir. Lenfatiklerde tıkanıklık veya basınç artışı lakteallerde yırtılma ve lenf sıvısının SS yolu ile

**Tablo 1. Protein kaybettiren enteropati nedenleri**

**Enflamatuvar ve ülseratif sindirim sistemi hastalıkları**

- Enflamatuvar bağırsak hastalıkları
  - Crohn hastalığı
  - Ülseratif kolit
- Enfeksiyonlar
  - Parazitik:** Giardia lamblia
  - Virus:** Rotavirus
  - Bakteriyal:** Salmonella, Şigella, Campylobacter, Clostridium difficile, Helicobacter pylori
  - Psödomembranoz enterokolit
- SS maliniteleri
  - Özofagus, mide ve kolon adenokarsinomları
  - Lenfoma
  - Kaposi sarkoma
- Steroid dışı antiinflamatuvar ilaç enteropatisi
- Graft versus host hastalığı
- Nekrotizan enterokolit
- Ülseratif ileitis

**Ülseratif olmayan sindirim sistemi hastalıkları**

- Hipertrofik gastropatiler (Menetrier hastalığı)
- Çölyak hastalığı
- Eozinofilik gastroenterit
- Alerjik gastroenterit
- Tropikal sprue
- Bakteriyel aşırı çoğalma
- **Vaskülitik hastalıklar:** Sistemik lupus eritematozus, Henoch Schönlein purpurası
- Doğuştan glikolizasyon bozukluğu
- Doğuştan enterosit heparan sülfat eksikliği
- Ortak değişken immün yetersizlik

**İntestinal lenfatiklerden kayıp**

- Birincil intestinal lenfanjiyektazi
- İkincil intestinal lenfanjiyektazi
  - Kalp hastalıkları:** Konjestif kalp yetersizliği, konstriktif perikardit, kardiyomiyopati, Fontan ameliyatı sonrası
  - Lenfatiklerde tıkanıklık:** Malrotasyon, lenfoma, tüberküloz, sarkoidoz, retroperitoneal fibroz, Crohn hastalığı, radyoterapi, kemoterapi, arsenik zehirlenmesi, portal hipertansif gastropati, hepatic venöz akım tıkanıklığı
  - Sendromlar:** Turner, Noonan, Hennekam, Klippel-Trenaunay, Von Recklinghausen sendromu

kaybına neden olur. İkincil intestinal lenfanjektazi bazı sendromlarla ilişkili olarak da ortaya çıkabilir (Tablo 1) (1-3).

Fontan ameliyatı biventriküler tamirin mümkün olmadığı işlevsel tek ventriküllü hastalarda uygulanan ve sistemik venöz kanın doğrudan pulmoner dolaşıma yönlendirilmesi esasına dayanan bir operasyondur (13,14). Fontan operasyonu uygulanan hastaların %3-15'inde, ortalama 2-3 yıl sonra PKE gelişir (14,15). Çok merkezli ve 3000'den fazla Fontan operasyonu yapılan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %3,7'sinde PKE geliştiği saptanmıştır (16). Fontan operasyonu sonrası gelişen PKE'nin ölüm oranı yüksek olup tanı sonrası ikinci yılda hastaların %30'unda beşinci yılda %50'sinde ölüm gelişmektedir (14).

Fontan ameliyatı sonrası gelişen PKE'nin patofizyolojisi çok net anlaşılacakla beraber, operasyondan sonra sistemik venöz ve sağ atriyal basıncın artması, inferior vena kava ve portal vende basınç artışına neden olur, bu durum bağırsakta konjesyona, lenfatik tıkanıklığa ve sonuçta protein kaybına neden olur (14). Ek olarak düşük kalp atımı ve yükselmiş mezenterik vasküler direnç iskemiye neden olur, iskemi sonucu TNF  $\alpha$  gibi enflamatuar sitokinlerin düzeyi artar, bu etkenler nedeniyle bağırsak mukoza bütünlüğü bozulur ve lümene protein kaçıışı olur. Ancak PKE'nin Fontan ameliyatı yapılan hastaların neden sadece %3-15'inde geliştiği bilinmemektedir (14,17-19).

Bağırsak epiteli, patojen mikroorganizmalar ve ürünlerinin vücuda girişini engelleyici ve plazma bileşenlerinin lümene kaybını önleyici bir engel görevi yapar. Enterosit bazal zarının parçası olan heparan sülfat ve "syndecan-1" gibi proteoglikanlar (HSPG) hücre geçirgenliğini düzenlerler. Bazal zarında HSPG'lerin azalması veya olmaması, bağırsaktan lümene protein kaybı ile sonuçlanır (20,21). Murch ve ark. (22) ishal, beslenme bozukluğu ve bağırsaktan aşırı albümin kaybı ile başvuran bir olguda doğuştan intestinal heparan sülfat eksikliği olduğunu tespit etmişlerdir. Doku kültürü ve fare örneklerinde venöz basınç yüksekliği, INF  $\alpha$ , TNF  $\alpha$  gibi enflamatuar sitokinlerin artışı ve bazal zar HSPG kaybının ayrı ayrı bağırsaktan protein kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Bu üç etkenin birlikteliği ise sinerjik etki ile intestinal protein kaçışını 20 kattan fazla artırır. Ek olarak HSPG'nin sentezi, taşınması veya yıkımından sorumlu genlerdeki bozukluklar da PKE'ye yatkınlık oluşturabilir. Bu genetik yatkınlık doğuştan glikolizasyon defekti 1b ve 1c hastalarında gösterilmiştir. Bu hastalarda genetik olarak yetersiz N-glikozilasyon HSPG işlevsel bozukluğuna neden olur (5,20). Hastalardaki bu genetik bozukluk, PKE'ye yatkınlık oluşturur ve araya giren viral enfeksiyon veya enflamasyon gibi çevresel olaylar da PKE'nin başlamasına neden olur (5,23).

## Klinik Bulgular

Protein kaybettiren enteropatide klinik bulgular altta yatan hastalığa bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte genellikle asıl klinik tablodan albümin kaybı nedeniyle oluşan hipoalbüminemi sorumludur. Hipoalbüminemi nedeniyle azalmış olan plazma onkotik basıncı hastalarda ödem, asit,

plevral ve perikardiyal efüzyon gelişimine neden olur. Hipoalbüminemi ayırıcı tanısında diğer etiyolojik etmenler gözden geçirilmelidir (Tablo 2) (1,2).

Protein kaybettiren enteropatide, bağırsaktan albümin dışında başka proteinler de kaybedilmektedir. Laboratuvar bulgularında albümin, gamaglobülinler, fibrinojen, ve serüloplazminde azalma, ayrıca demir ve eser elementlerde de düşüklük görülebilir. Lenfanjektaziye bağlı olarak gelişen PKE'de lenfosit kaybına bağlı lenfopeni gelişir. Bu durum, hastalarda ikincil immün yetersizliğe ve sık enfeksiyonlara neden olur ayrıca yağda eriyen vitamin emilim bozukluğu da tabloya eklenebilir. Protein C ve protein S gibi antikoagülan proteinlerde de kayıp olmakla birlikte tromboembolik olaylar sık görülen bir durum değildir (2,4). Sonuç olarak protein kaybı, yağ emilim bozukluğu ve vitamin-mineral kaybı hastalarda kronik beslenme bozukluğu ve somatik büyüme geriliğine neden olur (14,19).

## Tanı

Protein kaybettiren enteropati tanısı öykü, fizik muayene ve klinik bulgular doğrultusunda büyük oranda düşünülür, kesin tanı ise dışkıda alfa-1 antitripsin ( $\alpha$ 1-AT) atılımında artışın gösterilmesi ile konur. Alfa-1 antitripsin karaciğerde sentezlenen, albümine benzer büyüklükte (50 kdalton) bir proteaz inhibitörüdür. Sindirim sisteminde parçalanmaması ve bağırsaktan emilmemesi nedeniyle bağırsaktan protein kaybını saptamada güvenilir bir göstergedir (3).

Alfa-1 AT klirensi= Dışkı  $\alpha$ -1 AT düzeyi X (24 saatlik dışkı hacmi/serum  $\alpha$ +1 AT düzeyi) formülü ile hesaplanır (24). Klirensin 24-27mL/24 saat'ten fazla olması anormaldir (1,2). İshal ve SS kanaması sırasında da alfa-1 antitripsin atılımı artar ancak günde 56 mL'yi geçmez (2). Alınan dışkı örneğinde  $\alpha$ -1 antitripsin düzeyinin yüksek saptanması da tanıda değerlidir (3). Normalde dışkıda  $\alpha$ -1 antitripsin atılımı 2,6 mg/g dışkı'dan daha azdır ve bu klirens olarak yaklaşık 13 mL/gün'e karşılık gelir bu nedenle klirens zahmetli olmasına karşın daha güvenilirdir. Alfa-1 antitripsin pH 3,5 altında parçalandığı için mide kaynaklı PKE'lerde yüksek saptanmayabilir. Bu durum asit baskılayıcı tedavi ile aşılabılır (2).

**Tablo 2. Hipoalbüminemi nedenleri**

### Yapımın azalması

- Protein malnütrisyonu
- Karaciğer yetersizliği
- Birincil sentez defekti (doğuştan analbüminemi)

### Kaybın artması

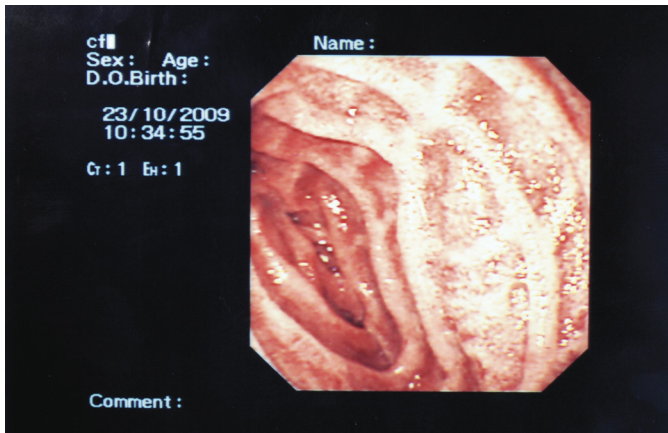
- Protein kaybettiren enteropati
- Nefrotik sendrom
- Geniş yanıklar

### Diğer

- Redistribüsyon
- Vasküler enflamasyon (örneğin: sepsis)
- Hemodilüsyon

Bağırsağa protein kaçıışının varlığı Tc-99 ile işaretlenmiş olan insan albümini, dekstran ve metilen difosfanat gibi nükleer tıp yöntemleriyle de gösterilebilir (11). Protein kaybettiren enteropati tanısı konduktan sonra etiolojiye yönelik nedenler araştırılır.

İntestinal lenfanjektazilerde, endoskopide bağırsak mukozası üzerinde genişlemiş lakteallerin oluşturduğu beyaz kadifemsi bir görünüm ve yer yer noktasal beyaz alanlar izlenir (Resim 1). Biyopside de geniş ve distorsiyone laktealler görülür. Endoskopi ve biyopsi yerel ve segmental tutulum durumunda



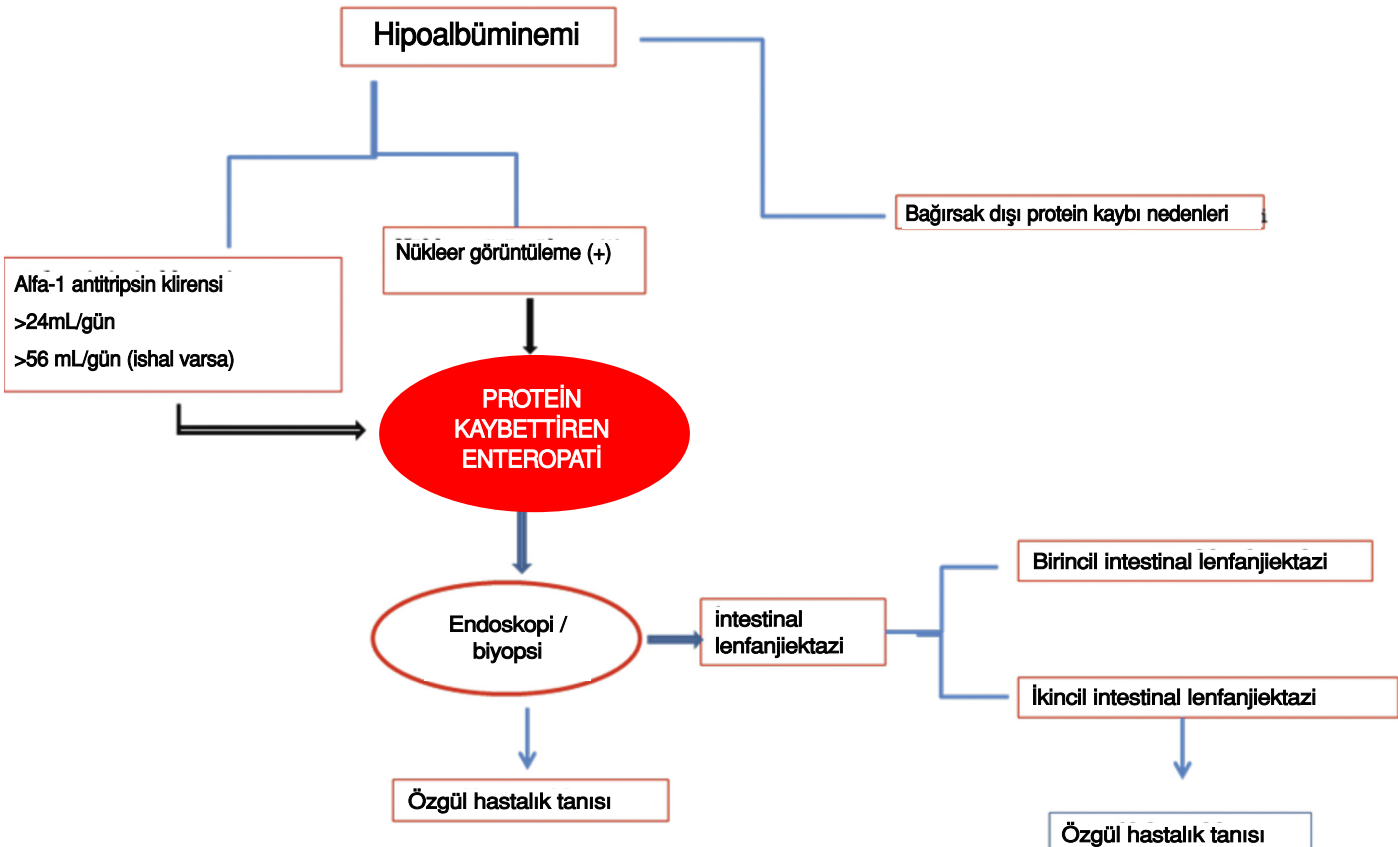
Resim 1. Endoskopide duodenumda beyaz kadifemsi görünüm

normal olabilir, bu durumda videokapsül endoskopi ile lenfanjektazili segment saptanabilir (25). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) ile de geniş ve belirgin bağırsak ve mezenterik lenfatikler değerlendirilebilir (1,11). Hastalığın tanı akışı Şekil 1'de özetlenmiştir.

## Tedavi

Hastalıkta tedavinin temelini, alta yatan hastalığın tedavisi ve hastaların beslenme durumunun düzenlenmesi oluşturur. Hastalara, yüksek proteinli diyet (1,5-3 g/kg/gün) ile yağ ve suda eriyen vitamin desteği verilir. Albümin düşüklüğü için damardan insan albümin desteği gerekebilir (4). Ek olarak uzun zincirli yağ asitlerinden fakir ve orta zincirli yağ asitlerinden zengin diyet önerilir. Lenfatikleri kullanmadan doğrudan portal sisteme katılan orta zincirli yağ asitleri sayesinde lenfatik akım ve basınç azaltılarak genişlemiş lenfatiklerin yırtılma riski azalmış olur (11,14). Birincil intestinal lenfanjektazi tedavisinde oktrotid (150-200 mikrogram, günde 2 doz) kullanılabilir (4,11). Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte, splenik kan akımını azaltarak, lenfatik akımı engellediği ve trigliserit emilimini engellediği düşünülmektedir (11).

İmmün globülinlerin ve lenfositlerin bağırsaklardan kaybı nedeniyle ikincil immün yetersizlik açısından hastalar yakın izlenmeli, tüm aşlarının yapıldığından emin olunmalıdır.



Şekil 1. Protein kaybettiren enteropati tanı basamakları

Otoimmün ve enflamatuar hastalıklar zemininde gelişen PKE (alerjik gastroenterit, eozinofilik gastroenterit, sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus, enflamatuar bağırsak hastalıkları, graft versus host hastalığı vs.) steroid ve immün baskılayıcı tedaviden fayda görür (1). Fontan operasyonu sonrası gelişen PKE'de seyir kötü olup, tanıdan sonra ölüm riski bazı çalışmalarda iki yıl için %30, beş yıl için %50 olarak bildirilmektedir (14). Tedavide destekleyici tedavilerin yanısıra aldosteron almaç karşıtları kullanılabilir. Yüksek doz spiranolakton tedavisi, gerek damar içi hacim ve basınç düşürücü etkisiyle, gerekse böbrek ve bağırsak epitel hücrelerinde doğrudan mineralokortikoid almaç baskılayıcı etkisiyle bağırsaktan protein kaybını azaltmaktadır (14,26). Ayrıca steroid tedavisi ile remisyona giren çok sayıda olgu bildirimleri vardır (27-29). Steroid tedavisi sonrası yapılan biyopsilerde intestinal lenfanjiektazinin azaldığı gösterilmiştir. Steroid, intestinal kapiler ve lenfatik hücre zarlarında stabilizasyon sağlar ve enflamasyonu baskılar, böylece protein kaybını azaltır. Çocuklarda 2 mg/kg/gün ergenlerde 25-60 mg/gün dozunda başlanır, ancak tedavinin kesilmesi sırasında belirtilerin tekrarladığı bildirilmektedir (27-29).

Çok sayıda olgu bildiriminde yüksek molekül ağırlıklı heparin tedavisinin Fontan operasyonu sonrası gelişen PKE'de protein kaybını azalttığı gösterilmiştir (30-32). Heparinin protein kaybını azaltıcı etkisi antikoagülan etkisinden bağımsızdır. Yapılan çalışmalarda heparinin PKE'nin temelini oluşturan HSPG kaybını tamamen karşıladığı, ayrıca hem IFN  $\gamma$  hem de TNF  $\alpha$ 'ya bağlayarak bunları etkisizleştirdiği gösterilmiştir. Özellikle heparin PKE başladıktan hemen sonra verildiğinde HSPG ve sitokinler arasındaki kısır döngüyü kırabilmektedir. Günlük 5000 birim/m<sup>2</sup> dozunda, yüksek molekül ağırlıklı heparin deri altından olarak önerilmektedir (13,32). Yapılan bir kohort çalışmada heparin tedavisinin 17 hastanın 13'ünde (%76) klinik ve laboratuvar düzelme sağladığı ancak sadece üçünde (%18) tam remisyona geliştiği gösterilmiştir (30). Uzun süreli heparin kullanımının kanama, trombositopeni ve osteoporoz gibi ciddi yan etkileri vardır. Bu nedenle başka bir tedavi gereklidir. Bode ve ark. (5) çalışmasında, hayvan örneklerinde antikoagülan özelliği olmayan heparin türevi olan 2,3 de-O- sulfated heparinin, özellikle sitokinlerin de artırdığı protein kaçacağını azalttığı gösterilmiştir.

Tıbbi tedaviden fayda görmeyen Menetrier hastalığı, enflamatuar bağırsak hastalığı, maliniteler ve belli bölgede lenfanjiektazi gibi seçilmiş bazı olgularda cerrahi rezeksiyon ile tedavi sağlanabilir.

Hastalığın seyri ile ilgili, çok az bilgi olmakla birlikte en önemli yol gösterici altta yatan hastalıktır. Fontan operasyonu sonrası gelişenlerde ölüm oranı yüksektir (1,11).

Sonuç olarak PKE, altında farklı hastalıkları barındıran, bağırsaktan seçici olmayan protein, vitamin ve eser elementlerin kaybı ile giden bir klinik durumdur. Hastalarda klinik bulguların temelini albümin kaybına bağlı gelişen hipoproteinemi oluşturur. Hastalığın tanısı klinik, dışkıda  $\alpha$ -1 antitripsin artışı ve nükleer tıp yöntemleri ile konur. Tedavi ve

seyir altta yatan hastalıkla yakın ilişkilidir. Hastalığın patofizyolojisinin tam olarak çözülmesi yeni tedavilere de ışık tutacaktır.

## Kaynaklar

1. Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children. Eur J Pediatr 2010; 169: 1179-85.
2. Umar SB, DiBaise JK. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. Am J Gastroenterol 2010; 105(1): 43-9.
3. Proujansky R. Protein-losing enteropathy. In: Walker WA, Goulet OJ, Kleinman RE, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, (eds). Pediatric gastrointestinal disease. Ontario: BC Decker Inc, 2004: 194-202.
4. Greenwald D. Protein-losing gastroenteropathy. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Sleisinger MH, (eds). Gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: Saunders, 2006: 557-63.
5. Bode L, Murch S, Freeze HH. Heparan sulfate plays a central role in a dynamic in vitro model of protein-losing enteropathy. J Biol Chem 2006; 281(12): 7809-15.
6. Iwama I, Kagimoto S, Takano T, Sekijima T, Kishimoto H, Oba A. Case of pediatric Ménétier disease with cytomegalovirus and Helicobacter pylori co-infection. Pediatr Int 2010; 52(4): e200-3.
7. Chehade M, Magid MS, Mofidi S, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Sicherer SH. Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy: intestinal pathology, clinical course, and long-term follow-up. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42(5): 516-21.
8. Yazici Y, Erkan D, Levine DM, Parker TS, Lockshin MD. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: report of a severe, persistent case and review of pathophysiology. Lupus 2002; 11(2): 119-23.
9. Waldmann TA, Steinfeld JL, Dutcher TF, Davidson JD, Gordon RS Jr. The role of the gastrointestinal system in "idiopathic hypoproteinemia". Gastroenterology 1961; 41: 197-207.
10. Hokari R, Kitagawa N, Watanabe C, et al. Changes in regulatory molecules for lymphangiogenesis in intestinal lymphangiectasia with enteric protein loss. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: e88-95.
11. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). Orphanet J Rare Dis 2008; 22: 3-5.
12. Suresh N, Ganesh R, Sankar J, Sathiyasekaran M. Primary intestinal lymphangiectasia. Indian Pediatr 2009; 46(10): 903-6.
13. Lin WS, Hwang MS, Chung HT, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: clinical analysis of nine cases. Chang Gung Med J 2006; 29(5): 505-12.
14. Ghanayem NS, Berger S, Tweddell JS. Medical management of the failing Fontan. Pediatr Cardiol 2007; 28(6): 465-71.
15. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115(5): 1063-73.
16. Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. Five- to fifteen year follow-up after Fontan operations. Circulation 1992; 85(2): 469-96.
17. Rychik J, Gui-Yang S. Relation of mesenteric vascular resistance after Fontan operation and protein-losing enteropathy. Am J Cardiol 2002; 90: 672-4.
18. Ostrow AM, Freeze H, Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation: investigations into possible pathophysiologic mechanisms. Ann Thorac Surg 2006; 82(2): 695-700.
19. Stiller B. Protein-losing enteropathy in patients with Fontan operations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37(5): 528-30.
20. Liem YS, Bode L, Freeze HH, Leebeek FW, Zandbergen AA, Paul Wilson J. Using heparin therapy to reverse protein-losing enteropathy in a patient with CDG-Ib. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008; 5(4): 220-4.
21. Westphal V, Murch S, Kim S, et al. Reduced heparan sulfate accumulation in enterocytes contributes to protein-losing enteropathy in a congenital disorder of glycosylation. Am J Pathol 2000; 157(6): 1917-25.
22. Murch SH, Winyard PJ, Koletzko S, et al. Congenital enterocyte heparan sulphate deficiency with massive albumin loss, secretory diarrhoea, and malnutrition. Lancet 1996; 347: 1299-301.

23. Bode L, Salvestrini C, Park PW, et al. Heparan sulfate and syndecan-1 are essential in maintaining murine and human intestinal epithelial barrier function. *J Clin Invest* 2008; 118(1): 229-38.
24. Akbal E, Filik L. Protein kaybettiren enteropatiler. *Güncel Gastroenteroloji* 2010; 14: 84-9.
25. Rivet C, Lapalus MG, Dumortier J, et al. Use of capsule endoscopy in children with primary intestinal lymphangiectasia. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(4): 649-50.
26. Ringel RE, Peddy SB. Effect of high-dose spironolactone on protein-losing enteropathy in patients with Fontan palliation of complex congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 91(8): 1031-2.
27. Schumacher KR, Cools M, Goldstein BH, et al. Oral budesonide treatment for protein-losing enteropathy in Fontan-palliated patients. *Pediatr Cardiol* 2011; 32(7): 966-71.
28. Thacker D, Patel A, Dodds K, Goldberg DJ, Semeao E, Rychik J. Use of oral budesonide in the management of protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(3): 837-42.
29. Hoashi T, Ichikawa H, Ueno T, Kogaki S, Sawa Y. Steroid pulse therapy for protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Congenit Heart Dis* 2009; 4(4): 284-7.
30. Ryerson L, Goldberg C, Rosenthal A, Armstrong A. Usefulness of heparin therapy in protein-losing enteropathy associated with single ventricle palliation. *Am J Cardiol* 2008; 101(2): 248-51.
31. Bendayán I, Casaldaliga J, Castelló F, Miró L. Heparin therapy and reversal of protein-losing enteropathy in a case with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2000; 21(3): 267-8.
32. Donnelly JP, Rosenthal A, Castle VP, Holmes RD. Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *J Pediatr* 1997; 130(3): 474-8.