

Gluten enteropatisinin nadir ve cerrahi ile tanı konan komplikasyonu: Enteropati ilişkili T-hücreli lenfoma

A rare complication of gluten enteropathy diagnosed with surgery: Enteropathy associated T-cell lymphoma

İlhan DOLAŞIK¹, Hakan UZUNOĞLU², Selman ÇINAR², Selçuk Yusuf ŞENER¹, Mehmet Zeki AYDIN¹, Koray ÇELEBİ¹, Ömer ŞENTÜRK³, Sadettin HÜLAGU³

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ³Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kocaeli

Gluten enteropatisinin ileri dönemdeki iyi bilinen komplikasyonlarından biri enteropati ilişkili lenfomadır. Hastalığın tedavisinde ve lenfoma gelişiminden korunmada, gluten içeren gıdaların, ömür boyunca diyetten uzaklaştırılmaları gerekir. Glutensiz diyet sonrası, hastaların çoğunda klinik düzelmeye görülür ve intestinal mukozal yapı normale döner. Düzelmeyen az sayıda hastada, refrakter hastalık düşünülür; altta yatan bir jejunoileitis (ülseratif jejunit) veya lenfoma olabilir. Bu nedenle biz de gluten enteropatisi tanısı konan ve diyetle önce cevap verip sonrasında refrakter olan, çift balon enteroskopi de jejunal kitle olduğunu saptadığımız ve cerrahi rezeksiyon sonrası enteropati ilişkili T hücreli lenfoma tespit ettiğimiz olgumuzu sunmak istedik. Bu vaka bize endoskopik tetkiklerle malign görünümlü kitle lezyonu tespit edilse dahi özellikle ülser ve erozyonların varlığında inflamatuvar değişikliklerin etkisi ile alınan biyopsilerde neoplastik hücrelerin tanımlanamayabileceğini göstermiştir. Bu vakada olduğu gibi şiddetle malignite düşünülen vakalarda cerrahi ile hem tanı konabilir hem de tedavi sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Gluten enteropatisi, T hücreli lenfoma, endoskopi

GİRİŞ

Gluten enteropatisi (GE) genetik yatkınlığı olan bireylerde diyetdeki glutene karşı artmış immunolojik cevabın görüldüğü, hedef organın ince barsak olduğu bir hastalıktır (1). Esas etkilenen organ ince barsak olmasına rağmen GE'si multisistemik bir hastalıktır (2). GE'li bireylerde özofagus, ince ve kalın barsak kanserlerinin görülme sıklığı normal bireylere göre artmıştır (3,4). İntestinal lenfoma sıklığı ise normal bireylere göre 50 kat artmıştır (2). GE'li hastalarda lenfoma gelişiminin değerlendirilmesi güç olmakla birlikte bu hastalarda lenfoma sıklığı %8-10 arasında bulunmuştur (5). GE'de intraepitelyal lenfositler CD3 ve CD8 eksprese ederken glutensiz diyetle refrakter GE'de intraepitelyal lenfositler sadece CD3 eksprese ederler. Refrakter GE (özellikle tip 2) kötü prognoza sahip olup, lenfoma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (6-7). Bu yazıda GE tanısıyla takip edilen ve tanısı ancak cerrahi ile konulabilen enteropati ilişkili lenfoma olgusunu yayınlamayı amaçladık.

OLGU

Kırkdört yaşında bayan hasta Haziran 2008'de ishal ve karın ağrısı şikayetleri nedeniyle Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

One of the well-known complications of gluten enteropathy in the advanced stage is lymphoma-associated enteropathy. In the treatment of the disease and prevention of lymphoma development, gluten-containing foods must be removed from the diet on a lifelong basis. In the majority of patients, clinical improvement is seen and intestinal mucosal architecture normalizes after a gluten-free diet. Refractory disease is considered in a small number of patients without recovery; underlying jejunoileitis (ulcerative jejunitis) or lymphoma may exist. Accordingly, we want to report our case with gluten enteropathy who initially responded to the diet but later become refractory. In this case, we detected a jejunal mass with double balloon enteroscopy, and enteropathy-associated T-cell lymphoma was diagnosed after surgical excision. This case showed that neoplastic cells may not be defined in biopsies taken under the impact of inflammatory changes, especially in the presence of ulcer and erosions, even though a malignant-looking mass lesion was detected in endoscopic examinations. As in this case, both diagnosis and treatment can be achieved with surgery in patients with strongly suspected malignancy.

Key words: Gluten enteropathy, T-cell lymphoma, endoscopy

Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvurdu. Endoskopik ve serolojik tetkiklerle GE tanısı konan hastanın diyet tedavisi ile birlikte semptomları tamamen düzeldi. Hasta Ocak 2009'da birkaç haftadır tekrarlayan ve gün geçtikçe artan bulantı, yemeklerden sonra sindirilmemiş gıdaları içerir tarzda kusma, göbek etrafında ağrı ve kilo kaybı şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Hastanın fizik muayenesinde kan basıncı: 110/70 mmHg, nabız: 86/dk, ateş: 37.8°C saptandı; batında rebound ve defansın eşlik etmediği yaygın hassasiyet tespit edildi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastanın laboratuvar bulguları GE ile uyumlu idi (Tablo 1). Ayakta direkt karın grafisinde önemli bir bulgu saptanmayan hastanın çekilen batın tomografisinde jejenum anslarında kalınlaşma, mezenterik ve paraaortik lenfoadenopatiler tespit edildi. Hastada ön tanı olarak malignite düşünülerek oral yoldan çift balonlu enteroskopi (ÇBE) yapıldı. ÇBE'de postbulber bölgede mukoza ödemli ve pililerde taraklanma izlendi. Jejenal anslarda lümeni çepeçevre saran ve daraltan mukozal ödem, düzensizlik, granülerite ve fragilitate izlendi (Resim 1). Alınan biyopsilerde malignite bulgusuna rastlanmadı.

İletişim: İlhan DOLAŞIK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Kocaeli, Türkiye

Tel: + 90 262 303 89 15 • E-mail: ilhand.dr@hotmail.com

Geliş Tarihi: 24.01.2012 **Kabul Tarihi:** 24.05.2012

Tablo 1. Hastanın başvuru anındaki laboratuvar bulguları

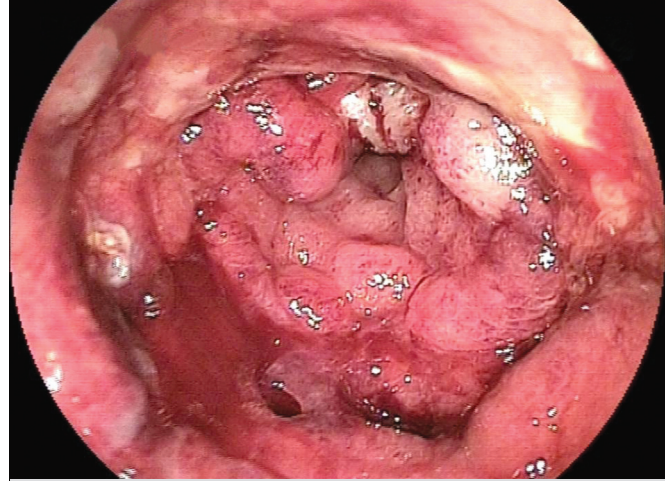
Glukoz (mg/dl)	71
Kreatinin (mg/dl)	0,4
AST (IU/ml)	50
ALT (IU/ml)	27
LDH (IU/ml)	495
ALP (IU/ml)	87
Total Protein (g/dl)	6,5
Albümin (g/dl)	3,1
Hemoglobin (g/dl)	10,2
Anti-Endomisyum IgA	Pozitif (+)
Anti Doku Transglutaminaz IgA	Pozitif (+)

Hastanın kısmi obstrüktif semptomlarının varlığı, ÇBE'deki görünümünün malignite düşündürmesi ve batın tomografisinde mezenterik ve paraaortik lenfadenopati varlığı nedeniyle tanısal ve terapötik amaçlı laparotomi yapıldı. Tümöral kitlenin jejunumdan kaynaklandığı saptandı ve kısmi intestinal rezeksiyon ve uç uca jejunojejunostomi yapıldı. 45 cm'lik jejunal ans çıkarıldı. Rezeksiyonu yapılan örneğin patolojik incelemesinde normal mukozanın yanı sıra lamina propriada, daralmış stoplazmalı, oval, yuvarlak ve yer yer ikili çoklu nukleuslu atipik hücrelerin olduğu, bunların submukozayı ve muskularis propria'yı yaygın olarak infiltre ettiği ve CD3 ve CD30 immünohistokimyasal boyanması pozitif olduğu, atipik lenfosit infiltrasyonu izlendi (Resim 2,3). Çıkarılan lenf nodlarında da malign infiltrasyon tespit edildi. Patolojik tanı, enteropati ilişkili T hücreli lenfoma (ETL) geldi. Cerrahi sonrası dönemde, ek problem gelişmedi ve kemoterapi planlanarak hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

GE, histolojik olarak villus atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfositoz ile karakterize malabsorbsiyonun görüldüğü glutene duyarlı bir enteropatidir (8). Tanı semptom ve bulgular (karın ağrısı, şişkinlik, anemi, kilo kaybı, osteoporoz gibi) eşliğinde serolojik (anti endomisyum IgA-IgG, anti doku transglutaminaz IgA-IgG gibi) ve histopatolojik bulgulara dayanılarak konulur (9). Olgumuz serolojik ve histopatolojik olarak GE ile uyumlu bulgulara sahipti. Glutensiz diyetle başlangıç döneminde iyi yanıt vermesi GE tanısını doğrulamıştır.

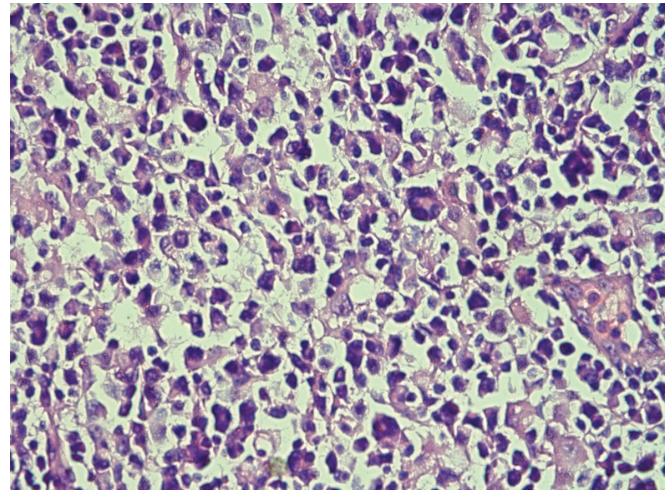
GE'sinde hem B hücreli hem de T hücreli intestinal lenfoma gelişebilmekle birlikte sıklıkla görülen T hücreli lenfomadır. Bu lenfomalar tüm gastrointestinal lenfomaların %5'ini oluşturur ve komplikasyonlu GE zemininde gelişir (10). Çoğunlukla jejunumda görülebilir de ince barsak diğer kısımları, mide ve kolonda da ortaya çıkabilmektedir (11). Enteropati ilişkili lenfomalar genellikle ülserasyon veya obstrüktif lezyonlar şeklinde tespit edilir (10). Diğer taraftan nadir olarak intestinal bulgu olmaksızın dalak ve karaciğer tutulumu ile karşımıza çıkabilir (12). Olgumuzda lezyonlar jejunumda obstrüktif karakterde izlenmiştir.



Resim 1. Jejunal anslarda lümeni çepeçevre saran, mukozal düzensizlik, granülarite, fragilite. Endoskopik görünüm.



Resim 2. Normal mukozanın komşuluğunda infiltre görünüm. (HE x 20)



Resim 3. Belirgin pleomorfizmin görüldüğü atipik lenfositler. (HE x 40)

GE'nin non-malign komplikasyonları infertilite, romatizmal bozukluklar, vitamin D ve kalsiyum metabolizması bozuklukları, depresyon, epilepsi, karpal tunel sendromu ve miyopati (13). GE'nin ülseratif jejunum ileit, striktür ve enteropati ilişkili lenfoma gibi diğer önemli ve ciddi komplikasyonlarının tespitinde kullanılabilir öncelikli tetkikler magnetik rezonans enteroklizis, bilgisayarlı tomografi enteroklizistir. Özellikle karın ağrısı, anemi, kilo kaybı, ishal gibi yakınmaları olan hastalarda ÇBE de öncelikli tetkikler arasında düşünülmelidir (14). Hastamızda sıkı diyetle rağmen karın ağrısı, bulantı, kusma ve kilo kaybı olması nedeniyle ÇBE öncelikle yapılmıştır.

Kuvvetli lenfoma şüphesine rağmen, ince barsakta ülserler erezyonların varlığında enflamatuvar değişikliklere bağlı olarak neoplastik hücrelerin tanınmasının zorluğu nedeniyle endoskopik biyopsilerle tanıya ulaşılamaz (15). Bu durumda laparoskopik tam kat intestinal biyopsileri de içeren invaziv tanı yöntemlerine başvurmak gerekebilir (16). Ancak buna rağmen tanı konulamaz. Bizim olgumuzda endoskopik biyopsilerle tanı konulamamış olup, ancak cerrahi mater-

yalle tanı konabilmiştir. İntestinal lenfoma tanısı konduğunda sistemik kemoterapi öncesinde (kemoterapi sırasında gelişebilecek barsak perforasyonunu önlemek için) debulking cerrahisi uygulanmalıdır (14). Bütün bunlara rağmen hastalığın prognozu kötüdür. ETL neredeyse tamamı yüksek grade histolojiye sahiptir ve 5 yıllık yaşam süresi yaklaşık %10 kadardır (16). Cerrahi sonrası sistemik kemoterapi başlanmasına rağmen hastamızın durumu gün geçtikçe kötüye gitmektedir.

Çoğu ETL olgusunda lezyonun jejunumda (11) bulunmasından dolayı tanı endoskopik yöntemler (ÇBE) veya cerrahi olarak konulabilmektedir. Olgumuz GE'nin özellikle alarm semptomları olan hastalarda ÇBE'nin önemini bir kez daha göstermiştir. Her ne kadar lezyon ÇBE ile tespit edilse de endoskopik biopsilerle tanıya ulaşılamaz. Bu durumlarda kuvvetli malignite şüphesi olan hastalarda laparoskopik tam kat intestinal biyopsi yapılmalıdır. Buna rağmen malignite tanısı konulamayan hastalarda intestinal kitle, alarm semptomlarının ve abdominal lenf nodlarının mevcudiyetinde cerrahi düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. American Gastroenterological Association medical position statement: Coeliac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1522-5.
2. Leeds JS, Hopper AD, Sanders DS. Coeliac disease. *Br Med Bull* 2008;88:157-70.
3. Solaymani-Dodaran M, West J, Logan RF. Long-term mortality in people with celiac disease diagnosed in childhood compared with adulthood: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:864-70.
4. Peters U, Askling J, Gridley G, et al. Causes of death in patients with coeliac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003;163:1566-72.
5. Freeman HJ. Neoplastic disorders in 100 patients with adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 1996;10:163-6.
6. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:413-24.
7. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000;356:203-8.
8. Patey-Mariaud de Serre N, Cellier C, Jabri B, et al. Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple immunohistochemical method. *Histopathology* 2000;37:70-7.
9. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2007;12:6585-93.
10. Brousse N, Meijer JW. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:401-12.
11. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S79-86.
12. Freeman HJ. Fulminant liver failure with necrotizing foci in the liver, spleen and lymph nodes in celiac disease due to malignant lymphoma. *Can J Gastroenterol* 1996;10:225-9.
13. Holmes GK. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:68-75.
14. Van Weyenberg SJB, Jarbandhan SVA, Mulder CJJ, et al. Double Balloon Endoscopy in Celiac Disease. *Tech Gastrointest Endosc* 2008;10:87-93.
15. Freeman HJ, Weinstein WM, Shnitka TK, et al. Primary abdominal lymphoma. Presenting manifestation of celiac sprue or complicating dermatitis herpetiformis. *Am J Med* 1977;63:585-94.
16. Egan LJ, Walsh SV, Stevens FM, et al. Celiac-associated lymphoma. A single institution experience of 30 cases in the combination chemotherapy era. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:123-9.