

AÇIKLANAMAYAN TRANSAMİNAZ YÜKSEKLİĞİ VE ATİPİK ÇÖLYAK HASTALIĞI:OLGU SUNUMU

UNEXPLAINED ELEVATION OF SERUM TRANSAMINASE LEVEL AND ATYPICAL CELIAC DISEASE: A CASE REPORT

Zarife KULOĞLU¹, Ceyda Tuna KIRSAÇLIOĞLU¹, Aydan KANSU¹, Arzu ENSARİ², Nurten GİRGIN¹,

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana
Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim
Dalı, ANKARA

² Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı,
ANKARA

ÖZET

Çölyak hastalığı transaminaz yüksekliğinin önemli nedenlerinden birisidir. Açıklanamayan transaminaz yüksekliği olan hastaların % 9'unda çölyak hastalığı saptandığı bildirilmiştir. Başka bir bulgusu olmaksızın 6 aydır devam eden transaminaz yüksekliği nedeniyle tetkik edilirken çölyak hastalığı tanısı alan ve glutensiz diyet başlandıktan 6 ay sonra transaminaz yüksekliği normale dönen, bir çocuk hasta sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Çölyak hastalığı, transaminaz yüksekliği, çocuk.

ABSTRACT

Celiac disease is an important cause of hypertransaminasemia. Celiac disease has been reported in 9 % of patients with unexplained hypertransaminasemia. We report a child who presented with elevated serum transaminase activity, and diagnosed as celiac disease after exclusion of other causes of chronic hypertransaminasemia. Hypertransaminasemia improved after 6 months of gluten free diet.

Key Words: Celiac disease, elevated transaminase level, children.

Yazışma Adresi:
Dr. Zarife Kuloğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
ABD, Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Dikimevi / ANKARA
E-posta:
zarifekuloglu@yahoo.com

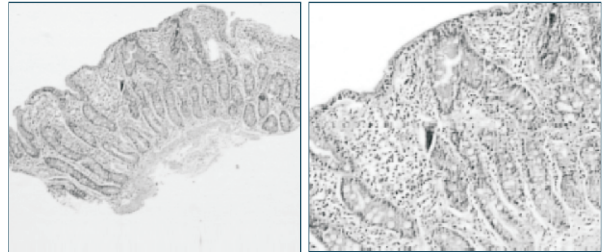
GİRİŞ

Çölyak hastalığına bağlı karaciğer hastalığı ve transaminaz yüksekliğine son 20 yılda dikkat çekilmiştir. Çölyak hastalığı transaminaz yüksekliğinin önemli nedenlerinden birisidir. Açıklanamayan transaminaz yüksekliği olan hastaların % 9'unda çölyak hastalığı saptandığı bildirilmiştir (1). Transaminaz yüksekliğinin yeni tanı alan klasik çölyak hastalarının yaklaşık % 54'ünde görüldüğü, çölyak hastalarının % 4.3'ünün tek başına transaminaz yüksekliği ile tanı aldığı gösterilmiştir (2). Burada iştahsızlık ve mide bulantısı nedeniyle tetkik edilirken transaminaz yüksekliği saptanan ve yüksek düzeyin 6 aydır devam ettiği öğrenilen, bir çocukta çölyak hastalığı tanısı konulmuştur.

OLGU

Altı ay önce iştahsızlık, mide bulantısı yakınmasıyla başvurduğu merkezde karaciğer enzimlerinde yükseklik (aspartat aminotransferaz (AST) 162 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 134 U/L) saptanan 2 yaş 8 aylık kız hasta transaminaz yüksekliğinin devam etmesi nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın ishal, karın ağrısı, karın şişliği, solukluk ya da kilo alamama gibi bir yakınması yoktu. Sarılık ve ilaç kullanım öyküsü olmadığı, anne sütünü toplam 8 ay aldığı, ilk 6 ay tek başına anne sütü ile beslendiği, ek gıdalara 6. Aydan sonra geçildiği öğrenildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Vücut ağırlığı 13.3 kg (% 50-75), boyu 91 cm (%90) idi. Fizik incelemede genel durumu iyi, muayene bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 14.2 g/dl, beyaz küre 8500/mm³, trombosit 271 000/mm³, AST;124 U/L, ALT;126 U/L, gama glutamil transpeptidaz 16 U/L, alkalen fosfataz (ALP) 112 U/L, total bilirubin düzeyi 0.85 mg/dl, total protein 6.4 g/dl, albumin 4.2 g/dl, protrombin zamanı 12 sn ve parsiyel protrombin zamanı 32 sn olarak bulundu. Karaciğer enzim yüksekliğine yönelik incelemelerde viral hepatit belirteçleri (Hepatit A, B ve

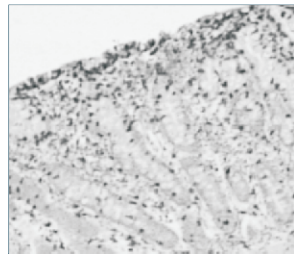
C virus, HIV, Epstein Barr virus, sitomegalovirus, kızamıkçık) ve toksoplazmosis Ig M negatif bulundu. Anti nükleer (ANA), anti mitokondrial (AMA), anti- düz kas (ASMA) ve Liver-Kidney-Mikrosomal (LKM-1) antikorları negatif, Ig G düzeyi ise yaşa göre normal olan hastanın tiroid işlev testleri, kreatinin fosfokinaz, -1 antitripsin ve ferritin düzeyi de normal sınırlarda bulundu. Metabolik testler (kan gazı, amonyak düzeyi, serum-idrar aminoasitleri, şeker kromatografisi, laktat, pürivat düzeyi) normal, idrarda redüktan madde negatifti. Karaciğer ultrasonografisi normaldi. Çölyak hastalığı yönünden bakılan doku transglutaminaz Ig A pozitif bulunan hastada antiendomisyum antikor IgA'nın pozitif bulunması üzerine üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. İnce barsak biyopsisinde duodenum mukozasının düzleşmiş olduğu, lamina propriada yoğun lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonunun bulunduğu, belirgin kript hiper-



Resim 1A

Resim 1B

Villus kaybı ve kript hiperplazisi gösteren ince barsak mukozası (H&E x 100 ve x 200)



Resim 2: CD3 pozitifliği gösteren yoğun intraepitelyal infiltrasyon (x200 immun histokimyasal boyama)

plazisi ve intraepitelyal lenfosit artışının olduğu saptandı (Resim 1A, 1 B ve 2). Histopatolojik bulgular tip III gluten duyarlı enteropati ile uyumluydu. Hastaya bu bulgularla çölyak hastalığı tanısı konularak glutensiz diyet başlandı. Hastanın doku grubu HLA A24, A31, B44, B51, CW14, CW16, DR4,DR8, DR53,DQ4 ve DQ 8 olarak bulundu. Glutensiz diyet tedavisi başladıktan 6 ay sonra EMA IgA, ve doku transglutaminaz IgA antikörleri negatifleşti. Glutensiz diyet başladıktan 3 ay sonra transaminaz düzeylerinde azalma saptandı (AST 80U/L, ALT 90U/L), 6 ay sonra ise transaminaz düzeyleri normale döndü (AST 27 U/L, ALT 31 U/L). Bir yıldır glutensiz diyet tedavisi alan hasta normal transaminaz düzeyleri ile takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Çölyak hastalığında karaciğer tutulumu ilk kez 1977 yılında gösterilmiştir (3). Yeni tanı alan 74 çölyak hastasının % 40'ında transaminaz yüksekliği olduğu, glutensiz diyet başladıktan sonra transaminaz düzeylerinin normale geldiği, 7 hastada reaktif hepatit, 5 hastada ise yağlanmadan belirgin fibrozis ve siroza kadar değişen farklı histopatolojik lezyonların olduğu gösterilmiştir. Yaklaşık 15 yıl sonra, çocuklarda yapılan bir çalışmada, gastrointestinal belirtilerle tanı alan 2 yaşından küçük çölyak hastalarının yaklaşık 2/3'ünde hafif ve orta derecede transaminaz yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda hafif mononükleer infiltrasyonla belirli özgün olmayan karaciğer hasar bulguları ve kupffer hücre hiperplazisi olduğu ve biyokimyasal bozuklukların glutensiz diyetle düzeldiği gösterilmiştir (4). Ülkemizden yapılan bir çalışmada da transaminaz düzeyleri yüksek olan, karaciğer biyopsisinde özgün olmayan reaktif değişiklikler saptanan ve glutensiz diyet tedavisi başladıktan sonra transaminaz düzeyleri normale gelen çölyak hastalığı olan 9 çocuk tanımlanmıştır (5). Tanı anında erişkin klasik çölyak hastalarının % 42'sinde, çocuk hastaların ise % 54'ünde transaminaz yüksekliği görülmektedir

(6,7). Ülkemizden yapılan çalışmalarda da çölyak hastalığı tanısı alan hastaların % 24 ile % 38'inde transaminaz yüksekliği saptandığı bildirilmiştir (8,9).

Çölyak hastalığı atipik bir şekilde nedeni açıklanamayan (kriptojenik) karaciğer hastalığı şeklinde ortaya çıkabilir. 1986 yılında, açıklanamayan transaminaz yüksekliği olan bir kız çocuğunda çölyak hastalığı tarama testleri pozitif bulunmuş, jejunal biyopsi yapılarak çölyak hastalığı doğrulanmıştır. Bu hastanın karaciğer biyopsisinde portal alanda hafif inflamasyon olduğu gösterilmiştir (10). Daha sonra gastrointestinal belirtileri olmayan, transaminaz yüksekliği olan, karaciğer biyopsisinde reaktif hepatit ve kronik aktif hepatit saptanan 6 hastada ince barsak biyopsisinde çölyak hastalığı için tipik olan bulguların olduğu, glutensiz diyetle histopatolojik ve biyokimyasal bulguların normale geldiği gösterilmiştir (11). Çocuklarda yapılan araştırmalar transaminaz yüksekliği olan çocukların % 9'unda belirtisiz (asemptomatik) çölyak hastalığı olabileceğini akla getirmektedir (12). Günümüzde geri dönüşümlü, gluten ile ilişkili karaciğer hasarına gluten hepatiti ya da çölyak hepatiti denilmektedir (13). Çölyak hepatiti gastrointestinal bulguları olan klasik çölyak hastalarının yanısıra hastamızda olduğu gibi belirtisiz (asemptomatik) çölyak hastalarında da görülmektedir. Çölyak hepatitinin özellikleri, karaciğer, dalak büyüklüğü gibi herhangi bir kronik karaciğer hastalığı bulgusunun ve gama globulin yüksekliğinin olmaması, otoantikörlerin negatif olması ve glutensiz diyetle geriye dönebilen hafif lobuler ve portal alan inflamasyonu, kupffer hücre hiperplazisi ya da yağlanmanın bulunmasıdır (13). Glutensiz diyet tedavisine yanıt 12 aya kadar görülmeyebilir. Fizik inceleme bulgularında kronik karaciğer hastalığını düşündüren bir bulgusu olmayan, transaminaz yüksekliği dışında laboratuvar bulguları normal olan, kronik transaminaz yüksekliğine yönelik yapılan testleri normal bulunan hastamızın bulgularının çölyak hepatitiyle uyumlu olduğu düşünülmüştür. Çölyak

hastalığına eşlik eden izole transaminaz yüksekliği olan hastalarda karaciğer biyopsisinin yeri histopatolojik bulguların özgün olmaması ve glutensiz diyet tedavisine yanıt alınması nedeniyle tartışmalıdır. Karaciğer biyopsisinin glutensiz diyet tedavisine yanıt vermeyen transaminaz yüksekliğinde, eşlik eden hepatit C enfeksiyonu gibi başka bir karaciğer hastalığı varsa ya da diğer laboratuvar bulgularında bozukluk varsa (ALP yüksekliği, direkt hiperbilirubinemi gibi) yapılması önerilmektedir (1). Hastamızda glutensiz diyet tedavisinin 3. ayından itibaren transaminaz düzeylerinde belirgin düşme gözlemlendiği ve izlemin 6. ayında tamamen normale dönmesi nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmamıştır. Glutensiz diyet tedavisi başladıktan 6 ay sonra transaminaz düzeyleri normale gelmiştir.

Çölyak hastalarında daha nadir olarak, yağlı karaciğer, noduler rejeneratif hiperplazi, siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi karaciğer lezyonları görülebilir (14,15). Topluma dayalı uzun süreli izlem çalışmasının sonuçları çölyak hastalığının transaminaz yüksekliğinin önemli bir nedeni olduğunu, çölyak hastalarında karaciğer hastalığı riskinin artmış olduğunu ortaya koymuştur (16). Finlandiya'da karaciğer transplantasyonu yapılan erişkin hastaların % 4.3'ünde çölyak hastalığı olduğu gösterilmiştir (17) Çölyaklı hastalarda otoimmün karaciğer hastalığı sıklığında artış vardır. Son yapılan bir çalışmada da bu doğrulanmıştır. Otoimmün hepatitli 181 hastanın % 4'ünün çölyak hastası olduğu bildirilmiştir (18). Çölyak hepatitinin tersine, otoimmün karaciğer hasarı tek başına glutensiz diyetle düzelmez, özgün immünsüpresif tedavi gerekir (19).

Çölyak hastalığında görülen karaciğer hasarlanmasının nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Glutene maruz kalma yaşının ve süresinin önemli olduğu düşünülmektedir. Hastamızın anne sütünü toplam 8 ay aldığı, ilk 6 ay tek başına anne sütü ile beslendiği, ek gıdalara 6 aydan sonra geçildiği öğrenilmiştir. Gözlem-

sel çalışmalarda da anne sütüyle beslenmenin çölyak hastalığı riskini azalttığını göstermiştir (20-24). Son yıllarda yayınlanan bir metaanalizde anne sütüyle beslenmenin çölyak hastalığına karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir (25). Ayrıca etkinin doz bağımlı olduğu, glutenin diyete girdiği zamanda anne sütüyle beslenmenin devam etmesinin çocuklarda çölyak hastalığı riskini % 52 oranında azalttığı gösterilmiştir (25). İleri sürülen bir başka açıklamada çölyak hastalığında artmış barsak geçirgenliğinin büyük moleküllerin geçişine olanak sağlayarak karaciğere doğrudan karaciğer hasarına neden olduğu ileri sürülmüştür. Novacek ve ark'nın (26) yaptığı çalışma bu görüşü destekler niteliktedir. Bu çalışmada transaminaz yüksekliği olan çölyak hastalarında, transaminaz düzeyleri normal olan hastalara göre barsak geçirgenliğinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir (26). Başka bir çalışmada ise çölyak hastalığında görülen transaminaz yüksekliği ile barsak hasarının ağırlığı arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış, barsak mukoza hasarının ağırlığıyla transaminaz yüksekliği arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır (27). Çölyak hastalarında gluten içeren diyet alırken organa özgün ya da özgün olmayan otoantikörlerin sıklığında artış olduğu, bu otoantikörlerin glutensiz diyetle kaybolduğu bilinmektedir. Ayrıca çölyak hastalığı ile otoimmün karaciğer hastalıkları arasında ilişki olduğu, her iki hastalık grubunda HLA haplotiplerinin ortak olduğu (HLADR3-DQ2 veya DR4-DQ8) bilinmektedir (1).

İleri sürülen bir diğer açıklama ise barsak antijenlerine karşı artmış geçirgenliğin genetik yatkınlığı olan kişilerde karaciğer özgün antijenlerine karşı immün yanıtı başlatabileceğidir (6,7,13,14). Hastamızın otoimmün hepatit yönünden yapılan tetkikleri negatif idi. Hastamızdaki transaminaz düzeylerinin glutensiz diyetle normale gelmesi ve glutensiz diyet altında normal seyretmesi gluten alımının neden olduğu barsak hasarıyla ilişkili olduğunu akla getirmektedir.

Sonuç olarak, transaminaz enziminin yüksekliği

çölyak hastalığının tek bulgusu olabilir. Bu nedenle açıklanamayan, uzun süredir devam eden enzim yüksekliği nedeniyle tetkik edilen çocuklarda ayırıcı tanı da çölyak hastalığının da düşünülmesi gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007;46:1650-1658.
2. Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranz E, Amat LL, Garcia-Tornel S. Hypertransaminasemia in pediatric coeliac disease and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3176-3181.
3. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Norden A, Sjolund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977;2:270-272.
4. Leonardi S, Bottaro G, Patane R, Musumeci S. Hypertransaminasemia as the first symptom in infant celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:404-406.
5. Altuntaş B, Kansu A, Girgin N. Hepatic damage in gluten sensitive enteropathy. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:597-599.
6. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:515-518.
7. Davison S. Coeliac disease and liver dysfunction. *Arch Dis Child* 2002;87:293-296.
8. Kuloğlu Z, Kırsacıoğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. *Yonsei Med J* 2007 (Kabul tarihi: 2 Kasım 2007).
9. Demir H, Yüce A, Koçak N, Özen H, Gürakan F. Celiac disease in Turkish children: Presentation of 104 case. *Pediatr Int* 2000;42:483-487.
10. Maggiore G, De Giacomo C, Scotta MS, Sessa F. Celiac disease presenting as chronic hepatitis in girl. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:501-503.
11. Vajro P, Fontenall A, Mayer M, De Vincenzo A, Terracciano LM, D'Armiento M, Vecchione R. Elevated serum aminotransferase activity as an early manifestation of gluten sensitive enteropathy. *J Pediatr* 1993;122:416-419.
12. Volta U, de Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. *Lancet* 1998;352:26-29.
13. Maggiore G, Caprai S. The liver in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:117-119.
14. Maggiore G, Caprai S. Liver Involvement in celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006;73:809-811.
15. Demir H, Yüce A, Çağlar M, Kale G, Koçak N, Özen H, Gürakan F, Saltık-Temizel IN. Cirrhosis in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:630-633.
16. Ludvigsson JF, Elfström P, Broome U, Ekbom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:63-69.
17. Kaukinen K, Hamle L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, Partanen J, Höckerstedt K. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:881-888.
18. Volta U, de Franceschi L, Molinaro N, Cassani F, Muratori L, Lenzi M, Bianchi FB, Czaja AJ. Frequency and significance anti gliadin and antiendomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1998;43:2190-2195.
19. Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, Schrupf E. Hepatic lesions in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:656-662.
20. Greco L, Auricchio S, Mayer M, Grimaldi M. Case-control study on nutritional risk factors in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:395-399.
21. Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbersdobler HF. A case-control study of the effect of infant feeding on coeliac disease. *Ann Nutr Metab* 2001;45:135-142.
22. Auricchio S, Follo D, de Ritis G, Giunta A, Marzorati D, Prampolini L, Ansaldi N, Levi P, Dall'olio D, Bossi A, et al. Does breastfeeding protect against the development of clinical symptoms of coeliac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;2:428-433.
23. Falth-Magnusson K, Franzen L, Jansson G, Laurin P, Stenhammar L. Infant feeding history shows distinct differences between Swedish celiac and reference children. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:1-5.
24. Ascher H, Krantz I, Rydberg L, Nordin P, Kristiansson. Influence of infant feeding and gluten intake on coeliac disease. *Arch Dis Child* 1997;76:113-117.
25. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breastfeeding on coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational study. *Arch Dis Child* 2006;91:39-43.
26. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H.

Prevalence and clinical importance of hypertransaminasemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:283-288.

27. Arslan N, Büyükgebiz B, Öztürk Y, Özer E. The prevalence of liver function abnormalities in pediatric celiac disease patients and its relation with intestinal biopsy findings. *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68:424-427.