



BİR ÇOCUK HASTADA NÖROFİBROMATOZİS VE ÇÖLYAK HASTALIĞI NEUROFIBROMATOSIS AND CELIAC DISEASE IN A CHILD

SAYI

1

CILT

1

Köse D¹, Arslan D², Yüksekaya HA³, Köksal Y¹

¹ Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji BD

² Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji BD

³ Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji BD

Kose D, Arslan D, Yuksekkaya HA, Koksal Y. Neurofibromatosis and Celiac Disease in a Child . ISJMS 2015;1(1):5-7.

ABSTRACT

NF-1 that is a type of neurofibromatosis (NF) frequently encountered in children. It is autosomal dominant and primarily affects the growth of neural tissue cells. Celiac disease (CD) is an autoimmune disorder in which a permanent intolerance to gluten is acquired after initial exposures to gluten containing products.

A 6 year old female presented complaining of spots on her skin. On physical examination, ten café au lait spots (CAL) on her skin throughout her body, and bilateral axillary freckles were identified. Lisch nodules were identified on ophthalmic examination; hamartomatous structures were identified in MRI scans of her brain. The patient's anti-gliadin panel and anti-endomysium antibody A test results were positive (+++). Endoscopic biopsy was performed and the specimens were determined to have mucosal degeneration with a stage IV MARS score. The patient was then diagnosed with CD and NF.

As far as we know, there are no reports in the literature of Celiac's Disease and Neurofibromatosis occurring together in a child, and this is the first reported case.

Key Words: Child, Celiac, Neurofibromatosis

ÖZET

Nörofibromatozis (NF) daha çok çocuklarda görülen tipi olan NF-1; otozomal dominant geçen ve primer olarak nöral dokunun hücrel büyümesini etkileyen bir hastalıktır. Çölyak hastalığı (ÇH) ise; gluten içeren gıdalarla tetiklenen ve glutene karşı kalıcı bir intoleransın geliştiği otoimmün bir hastalıktır.

Yaklaşık 6,5 yaşındaki kız hasta, cildindeki lekeler nedeniyle getirildi. Muayenesinde; cildinde en büyüğü 8x4,5 cm olan on adet cafe au lait lekelesi (CAL) ile bilateral aksiller çillenme tespit edildi. Oftalmik muayenesinde; iriste Lisch nodülleri, beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) ise; hamartomatöz yapılar vardı. Yaklaşık 1,5 yıl sonra başlayan karın ağrısı nedeniyle yapılan tetkiklerinde; anti gliadin paneli; pozitif ve anti endomisyum antikoru A; pozitif (+++) olarak saptandı. Endoskopik biyopsi materyalinin değerlendirilmesiyle mukozada MARSH skoru stage IV olan bir dejenerasyon saptandı. Bunun üzerine hasta ÇH ve NF tanıları ile takibe alındı.

Bu yazıda NF-1 ve ÇH'yi birlikte taşıyan bir çocuk vaka sunulmuştur ki bizim bilgilerimize göre bu vaka; literatürde rapor edilen ilk çocuk vaka-dır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Çölyak, Nörofibromatozis

Giriş

NF; ilk kez kutanöz lezyonlar ve sinir sistemi tümörlerinin birlikteliği şeklinde tanımlanan nörokutanöz bir sendromdur. Deri, sinir, damar ve iskelet sistemlerini tutar (1). Daha çok çocukluk çağında görülen alt tipi olan NF-1; otozomal dominant geçen ve primer olarak nöral dokunun hücrel büyümesini etkileyen multisistemik bir hastalıktır (2).

Gluten sensitif enteropati olarak da bilinen ÇH ise, genetik yatkınlığı olanlarda, gluten adlı proteini içeren buğday, arpa ve çavdar gibi tahılların alınmasıyla başlayan, kronik bir ince barsak hastalığıdır (3). Barsakların yanı sıra, deri, tiroid, kalp, karaciğer, pankreas, kas-iskelet, üreme, santral ve periferik sinir sistemlerini de tutabilir (4). Bu yazıda NF-1 ve ÇH'yi birlikte

taşıyan bir çocuk vaka sunulmuştur ki bizim bilgilerimize göre bu vaka; literatürde rapor edilen ilk çocuk vakadır.

Olgu Sunumu

Yaklaşık 6,5 yaşındaki kız hasta doğumundan itibaren var olan ve zamanla hem sayısında hem de büyüklüğünde artma görülen vücut lekeleri ile getirildi. Hastanın öz ve soy geçmişinde önemli bir özellik yoktu. Yapılan fizik muayenesinde; göbek altında 2x1 cm, sağ aksiller bölgede 2,2x1,5 cm, ön aksiller hatta 2x0,5 cm, sternum üstünde 1x1 cm, sol femurda 1,5x0,7 cm, sağ diz medialinde 8x4,5 cm, sağ labia majorda 4x3 cm, lumbal bölgede 2,5x1 cm, sağ skapula altında 1,8x0,5 cm ve sağ gluteal bölgede 1,2x1 cm büyüklüğünde olan 10 adet CAL ile bilateral aksiller çillenme tespit edildi.

Oftalmik muayenesinde; iriste Lisch nodülleri, beyin MRG'sinde; bilateral serebral korteks ve mezensefalon sağ yarısında hamartomatöz yapılar saptandı. Orbita MRG ve abdomen ultrasonografisi normal olan hasta NF tanısı ile takibe alındı. Yaklaşık 1,5 yıl sonra hasta karın ağrısı şikâyeti ile tekrar başvurdu. Bu ağrıya aynı zamanda kabızlık da eşlik ediyordu. Hastanın fizik muayenesinde; vücut ağırlığı; 20 kg (3-10 P) ve boyu; 119 cm (3-10 P) idi. CAL dışında diğer sistemik muayeneleri doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde; AST: 22 u/L (5-34), ALT: 27 u/L (0-55), free T4: 0.96 ng/dL (0.61-1.12), TSH: 0.93 µIU/mL (0.34-5.6), TGA: <20,0 IU/mL (0-40), folik asit: 2,8 ng/mL (3.1-19.9), B12 vitamini: 186 pg/mL (126.5-505), homosistein: 10,4 µmol/L (5.5-14), E vitamini: 13,8 µmol/L (11.6-46.4), ferritin: 10.0 ng/mL (20-155), anti gliadin paneli: pozitif, anti endomisium antikoru A: Pozitif (+++), anti gliadin IGA: negatif, Hb A1C: %4,9 (4.0-6.0), IgE: 58.5 IU/mL (0-165), IgG: 8.81 g/L (7.51-15.6), IgM: 0.692 g/L (0.46-3.04), IgA: 1.43 g/L (0.82-4.53), 25-OH vitamin D3: 27 ng/ml (10-120), TMAB: 8 IU/ml (0-9), osteokalsin: 5,83 ng/mL (5-25), PTH: 84,2 pg/ml (12-88) ve çinko: 15,45 µmol/l (11,1-19,5) idi. Kemik mineral dansitesi 0,563 g/cm² ve z-skoru: -1,4 olan hasta osteopenik olarak kabul edildi. Hastaya endoskopi yapıldı ve sonucu gluten sensitif enteropati ile uyumlu olarak rapor edildi. Endoskopik biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmesi; kronik non spesifik gastrit, Helikobakter pilori (+), lenfoid agregat (+) ve MARSH skoru stage IV olarak rapor edildi. Bunun üzerine hasta ÇH tanısı ile diyet programına alındı. Bu tarihten yaklaşık iki ay sonra anti gliadin paneli; pozitif, anti endomisium antikoru A; pozitif (+), dört ay sonra ise her ikisinin de negatifleştiği tespit edildi. Diyet tedavisine başlandıktan yaklaşık 9 ay sonra hastanın vücut ağırlığı; 26,5 kg (25-50 P) ve boyu: 126 cm (10-25 P) olarak ölçüldü. Hasta halen iki yıldır tarafımızca takip edilmektedir.

Tartışma

NF-1'in patenezinden; 17q11.2 lokalizasyonunda bulunan ve bir tümör supresör gen olarak görev yapan genin mutasyonu sorumlu tutulmaktadır. Hastalık; sütlü kahverengi lekeler, Lisch nodülleri, nörofibromlar, aksiller çillenme ve optik gliomlar ile karakterizedir (5). Ayrıca, santral ve periferik sinir sistemi tümörleri (5), mental ve seksüel gelişme bozuklukları ve megakolon da görülebilir (6).

Sindirim sistemi submukozal nörofibromları NF-1'li hastaların %25'inde gösterilmiştir (7). NF-1'in sindirim sistemi semptomları karın ağrısı, dispepsi ve kanamadır (8). Ayrıca periampuller ve duodenal tümörler pankreas ve bilier kanallarda tıkanıklığa (9), infiltre mezenterik nörofibromlar ise lenfatik veya vasküler tıkanıklığa yol açarak malabsorbsiyon, barsak iskemisi veya protein kaybettiren enteropatiye neden olabilirler (10).

NF-1 hem benign ve malign tümör gelişimine yatkınlık oluşturduğu için, hem de büyüme/gelişme, nörolojik gelişim ve öğrenmeyi olumsuz etkileyebildiği için (11) yakın takip altında tutulmalıdır.

ÇH'nin patenezinde ise; glutenin yanı sıra immünolojik ve genetik faktörler rol oynar (12). Hastalık T hücre aracılı immun mekanizma ile oluşur ve %90'ından fazlasında HLA DQ2 ve HLA DQ8 doku gruplarından bir tanesinde pozitiflik vardır (3). Tip 1 diyabet, otoimmün tirodit, Addison hastalığı, kronik otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, kistik fibrozis ve sistemik lupus eritematozus ile birlikteliği bildirilmiştir (13). NF-1 ile birlikteliği ise sadece 39 yaşındaki bir erkek vakada rapor edilmiştir (14).

Abdominal ağrı, gaz, şişkinlik ve diare gibi gastrointestinal semptomlar asıl kliniği oluşturur. Ayrıca, periferik nöropati, ataksi ve epilepsi gibi sinir sistemi bulguları ile dermatitis herpetiformis, döküntü, kızarma, kurdeşen, vitiligo ve alopesi gibi cilt semptomları da görülebilir (15). Bazılarında mutsuzluk, sinirlilik, kötü okul başarısı, depresyon gibi duyu durum ve davranış bozukluklarının görüldüğü ve glutensiz diyetle bu bulguların düzeldiği bildirilmiştir (16).

Tarıda altın standart duodenum biyopsisidir ve tek etkili tedavisi ise; yaşam boyu glutensiz diyettir. Diyete uymayanlarda malignite gelişme riski oldukça yüksektir (17).

Nadir literatür raporları olarak bugüne kadar bizim vakamızla birlikte sadece iki vakanın bildirilmiş olması bu birlikteliğin tamamen rastlantısal olduğuna işaret edebilir. Ancak her iki hastalığın da genetik bir alt yapısının bulunması, bu birlikteliğin gerçek nedeninin gelecekte yayınlanacak olan diğer vakaların ayrıntılı bir genetik değerlendirmesi ile ortaya çıkacağını düşündürmektedir. Diğer taraftan her iki hastalık da malign hastalıklara predispozisyon oluşturduğundan hastaların dikkatli takibi önem arz etmektedir.

Kaynakça ve Notlar

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2nd ed. Berlin: Springer, 2000;840-4.
- Crawford AH. Neurofibromatosis. In: Weinstein SL, ed. The pediatric spine, principles and practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;471-90.
- Roy CC, Silverman A, Alagille D. Pediatric clinical gastroenterology. 4th ed. Missouri: Mosby-Year Book, 1995;299-361.
- Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med. 2007;357(17):1731-1743.
- Ferner RE. Neurofibromatosis 1. Eur J Hum Genet. 2007;15(2):131-138.
- Robbins SL, Kumar V. Basic pathology of the mediastinum tumors. 4th ed. Washington: WB Saunders Company, 1987;910-6.
- Rutgeerts P, Hendrickx H, Geboes K, Ponette E, Broeckaert L, Vantrappen G. Involvement of the upper digestive tract by systemic neurofibromatosis. Gastrointest Endosc. 1981;27(1):22-25.
- Högenauer C, Hammer HF. Maldigestion and malabsorption. In: Feldman M, ed. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2002;1751-82.

9. Tatemichi M, Nagata H, Morinaga S, Kaneda S. Protein-losing enteropathy caused by mesenteric vascular involvement of neurofibromatosis. *Dig Dis Sci.* 1993;38(8):1549-1553.
10. Wormsley KG, Logan WF, Sorrell VF, Cole GC. Neurofibromatosis with pancreatic duct obstruction and steatorrhea. *Postgrad Med J.* 1967;43(500):432-435.
11. Packer RJ. Neurocognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006;6(2):119-120.
12. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, ed. *Pediatric Gastrointestinal Disease.* 4th ed. Ontario: B.C.Decker, 2004;932-943.
13. Catassi C, Fasano A. New Developments in Childhood Celiac Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002;4(3):238-243.
14. Biagi F, Campanella J, Alvisi C, Versino M, Corazza GR. Unusual association of neurofibromatosis type 1 and coeliac disease in a single patient. *Funct Neurol.* 2005;20(1):33-34.
15. Holtmeier W, Caspary WF. Celiac disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:3.
16. Toftedal P, Hansen DG, Nielsen C, Lillevang ST, Hansen TP, Husby S. Questionnaire-based case finding of celiac disease in a population of 8- to 9-year-old children. *Pediatrics.* 2010;125(3):518-524.
17. Goddard CJ, Gilette HR. Complications of celiac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J.* 2006;82(973):705-712.

Sorumlu Yazar:

Doğan Köse

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Çocuk Hematoloji-Onkoloji BD

email: *drdogankose@gmail.com*

Geliş Tarihi: 10 Temmuz 2014

Kabul Edildiği Tarih: 30 Eylül 2014

Çıkar Çatışması

Hiç bir yazarın açıklayacağı finansal ilişkisi veya beyanı yoktur.