

Atipik şikayetlerin endoskopi ile aydınlatılması: çölyak hastalığı

Clearing the atypical complaints by endoscopy: celiac disease

Salih BOĞA¹, Ali Rıza KÖKSAL¹, Hüseyin ALKİM¹, Ayşe Ayşim ÖZAĞARI², Mehmet BAYRAM¹, Ayda BATUAN DAMAR³, İlker ŞEN¹, Canan ALKİM¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji, ²Patoloji ve ³İç Hastalıkları Klinikleri, İstanbul

Giriş ve Amaç: Çölyak hastalığı başlıca buğday olmak üzere tahıllardaki gluten ve benzeri proteinlere karşı intoleranla gelişen ince barsak hastalığıdır. Klasik semptomları ishal, kilo kaybı olsa da; dispeptik yakınmalar giderek artan oranda ilk başvuru şikayeti olmaktadır. Duodenum pililerinde silikleşme ve taraklanma bulgusu çölyak hastalığının tipik endoskopik bulgularıdır. Bu çalışmada dispepsiyle başvuran hastalarda çölyak hastalığının endoskopik belirteçlerinin hastalığı saptamadaki etkinliği araştırıldı. **Gereç ve Yöntem:** Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 2011-2014 yılları arasında dispepsi nedeniyle endoskopi yapılan ve çölyak hastalığı ile uyumlu endoskopik görünüm saptanan 182 hasta çalışmaya alındı ve patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Endoskopik olarak çölyak hastalığından şüphelenilen 182 hastanın 90'ının (%49,5) duodenum biyopsilerinde normal mukoza saptandı, ortalama yaşları 41±13.8 idi ve 44'ü (%48.9) kadınlardan oluşuyordu. Patolojik incelemesi çölyak hastalığı ile uyumlu olan 67 (%36,8) hastanın ortalama yaşı 40±14.7 idi ve 48'i (%71.6) kadınlardan oluşmaktaydı. Bu iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmazken, patolojik değerlendirmesi çölyak hastalığı ile uyumlu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek kadın/erkek oranı saptandı (p=0.036). Patolojisi çölyak hastalığı ile uyumlu olan 18 (%9,9) hasta Marsh 3a, 25 (%13,7) hasta Marsh 3b, 21 (%11,5) hasta Marsh 3c, 3 hasta ise Marsh 1 (%1,7) olarak sınıflandırıldı. Kalan 25 (%13,7) hastadaysa non-spesifik patolojik değişiklikler saptanmıştı. Duodenum biyopsisi sayısı 2-7 arasında değişmekle beraber çoğunlukla (%38) 4 parça alındığı, alınan parça sayısı patoloji bulgusu arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p=0.072). **Sonuç:** Bu çalışma dispeptik nedenlere bağlı olarak yapılan endoskopide taraklanma bulgusu ve pililerde silikleşme saptanan her üç hastadan birinin çölyak hastalığı olabileceğini göstermektedir. Çölyak hastalığı tanısı için semptomatoloji ve serolojik testler önemli olsa da; atipik şikayetlerle başvuran bir grup hastada endoskopik değerlendirme çölyak hastalığı tanısında yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Çölyak, atipik, şikayet, endoskopi

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH) (gluten enteropatisi) dünya popülasyonunun %0.6-1'ini etkileyen, genetik olarak duyarlı kişilerde başlıca buğdaydaki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı gelişen immün aracılı enteropatidir (1). Ülkemizde 6-17 yaş arasındaki 20.190 okul çocuğunun serum antikorlarının taranmasıyla yapılan epidemiyolojik çalışmada ÇH prevalansı %0.47 bu-

Background and Aims: Celiac disease is a small intestine disease that develops with an intolerance to gluten and gluten like proteins that are found in grains, mainly wheat. Although its frequent symptoms are diarrhea and weight loss, dyspeptic symptoms seem to be the first manifestation of disease in an increasing number of patients. Reduction in the number of folds and scalloping of folds are the typical endoscopic findings of celiac disease. The purpose of this study was to assess the value of typical endoscopic findings in diagnosing celiac disease. **Materials and Methods:** A total of 182 patients who admitted to Department of Gastroenterology at Şişli Hamidiye Etfal Education and Research Hospital with dyspeptic complaints and had upper gastrointestinal endoscopy revealing endoscopic findings typical for celiac disease were included in the study. The files of the patients including their pathologic evaluations were reviewed retrospectively. **Results:** Ninety (49.5%) of 182 patients that were endoscopically suspected to have celiac disease were reported to have normal mucosa in pathologic evaluation. Their mean age was 41±13.8 and 44 (48.9%) of them were females. The mean age of 67 (36.8%) patients that had pathologic results compatible with celiac disease was 40±14.7 and 48 (71.6%) of them were females. There was no statistical difference in terms of age between both groups, however patients with pathologic reports pointing out celiac disease had a statistically significantly higher female/male ratio (p=0.036). While 67 patients that have pathologic evaluation pertaining to celiac disease were grouped according to Modified Marsh classification, 18 (9.9%) of them were Marsh type 3a, 25 (13.7%) of them were Marsh type 3b, 21 (11.5%) of them were Marsh type 3c and 3 (1.7%) of them were Marsh type 1. The remainder 25 (13.7%) patients had a report of non-specific mucosal changes. The number of duodenal biopsies taken in each endoscopic procedure were ranging between 2 to 7, mostly 4 (38%). There was no statistical significant difference between the number of biopsies taken and presence of pathologic evaluation compatible with CD (p=0.072). **Conclusion:** The results of the present study demonstrate that 1 over 3 of every dyspeptic patient with an endoscopic finding of reduction in the number of folds and/or scalloping of folds can have diagnosis of celiac disease. Although symptoms and serologic tests are important for diagnosis of celiac disease, endoscopic evaluation can be helpful in a group of patients with dyspeptic complaints.

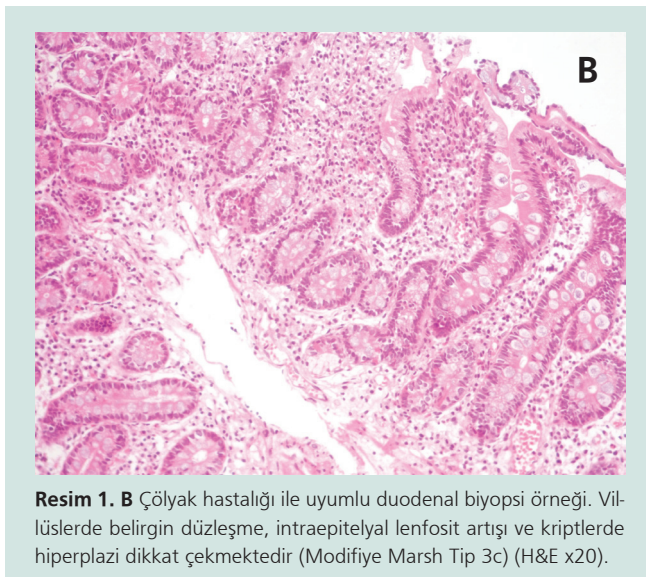
Key words: Celiac, atypical, complaints, endoscopy

lunmuştur (2). Klasik semptomları ishal, kilo kaybı olsa da; ÇH dispepsi, karın ağrısı, bulantı, huzursuzluk gibi nonspesifik gastrointestinal sistem (GIS) semptomlarıyla (3) ya da GIS ile ilgili şikayetler olmaksızın anemi ile prezente olabilir (4). Güncel rehberlerde doku transglutaminaz immünglobulin A (IgA) testi tanıda spesifik en başarılı serolojik test olarak öne çıksa da (5), serolojik testler altın standart olan histolojinin

yerini tutamamakta, intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve özellikle villöz atrofi kesin tanıda önemli rol oynamaktadır (6) (Resim 1 A,B). Bu nedenle hastaların çoğunda ileri inceleme olarak üst GIS endoskopi yapılmakta bu da hastalarda duodenumun ikinci kıtasından biyopsi alınmasına olanak sağlamaktadır. Her ne kadar endoskopi yapılan her hastadan rutin olarak biyopsi alınması klinik açıdan önemli bulgular ortaya çıkaracaksa da bu pratik hayatta pek mümkün olmamakta, hastaların biyopsi yapılmak üzere seçilmesi için distal duodenumda ÇH'ye işaret edebilecek endoskopik anormalliklerin görülmesi bu açıdan yol gösterici olmaktadır.



Resim 1. A Duodenum kesitlerinde düzenli villus yapıları (H&E x20)



Resim 1. B Çölyak hastalığı ile uyumlu duodenal biyopsi örneği. Villüslerde belirgin düzleşme, intraepitelyal lenfosit artışı ve kriptlerde hiperplazi dikkat çekmektedir (Modifiye Marsh Tip 3c) (H&E x20).

Çölyak hastalığına spesifik olmamakla beraber ÇH'nin endoskopik incelemesinde tipik olarak görülen bulgular mukozada mozaik ve nodüler kadifemsi görünüm, duodenumda sirküler pililerin sayısında azalma, duodenum pililerinde silikleşme ve tarak dişi görünümünde mukozal yarıklanmalardır (taraklanma bulgusu) (Resim 2 A,B).

Bu çalışmada dispeptik şikayetlerle başvuran hastalarda, endoskopik olarak ÇH şüphesi ile alınan duodenum ikinci kıta biyopsilerinin patolojik değerlendirme sonuçlarının irdelenmesi ve bu endoskopik görünümünün ÇH tanısını öngörmedeki etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

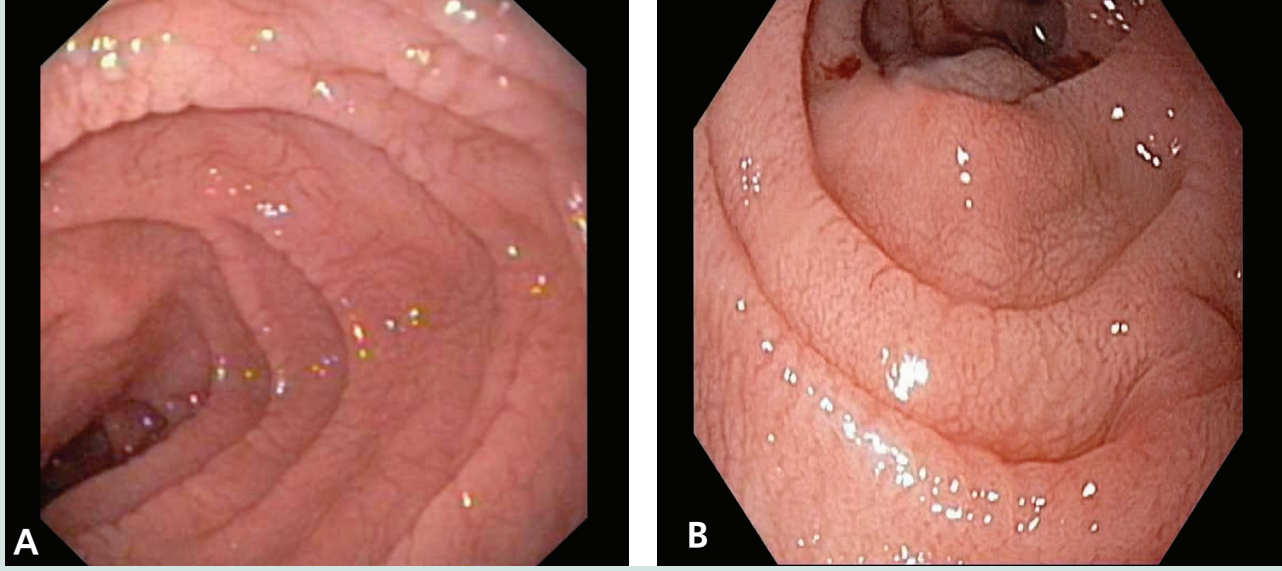
GEREÇ VE YÖNTEM

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi Ünitesinde dispeptik yakınmalar nedeniyle 2011-2014 yılları arasında üst GIS endoskopi yapılan 19.352 hasta retrospektif olarak tarandı. Endoskopik incelemede duodenum 2. kıtada pililerde silikleşme ve taraklanma bulgusu görüldüğü rapor edilen ve duodenumdan biyopsi alındığı bildirilen 182 hasta çalışmaya dahil edildi. ÇH, anemi veya diare ön tanılarıyla istenen endoskopik incelemeler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri ve patolojik değerlendirme sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastaların patolojik değerlendirmelerinde biyopsileri başlıca intraepitelyal lenfosit sayısında artma (>40 lenfosit her 100 enterosit), kript hiperplazisi ve villüslerde atrofi açısından değerlendirilerek Marsh tarafından tanımlanan ve Oberhuber tarafından modifiye edilmiş olan sınıflamaya göre 5 ayrı evreye ayrıldı (Modifiye Marsh sınıflaması) (7).

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz için Windows için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde oranların karşılaştırılmasında "Ki-kare" ve "Fisher's Exact test", ortalamaların karşılaştırılmasında Student-t ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. P değeri <0.05 için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 182 olgunun ortalama yaşı 42 ± 14.5 idi (yaş aralığı: 18-73). Cinsiyet dağılımına bakıldığında hastaların 105'i kadın (%57.7), 77'si erkekti (%42.3). Endoskopik olarak ÇH'dan şüphelenilen hastaların 90'ının (%49,5) duodenum biyopsilerinde düzenli villüs yapıları içeren düzenli yapıda proksimal tip ince barsak mukozası saptandı. Bu 90 hastanın ortalama yaşı 41 ± 13.8 idi, 44'ü (%48.9) kadınlardan oluşuyorken 46'sı (%51.1) erkeklerden oluşuyordu. Patolojik incelemesi ÇH ile uyumlu olan 67 (%36,8) hastanın ortalama yaşı 40 ± 14.7 idi, hastaların 48'i (%71.6) kadın iken 19'u (%28.4) erkekti. Bu hastaların ancak 59'unun poliklinik takibine gelerek doku transglutaminaz incelemesi yaptırdığı



Resim 2. A ve B: Çölyak hastalığında endoskopik görünüm. Duodenum ikinci kısım pillerinde silikleşme ve taraklanma bulgusu dikkat çekmektedir.

ve hepsinde test sonucunun pozitif olduğu görüldü. Patolojik incelemesi normal olarak değerlendirilen ve ÇH'ye işaret eden hastalar yaş ve cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde yaş açısından anlamlı fark saptanmazken ($p=0.872$), patolojik incelemesi ÇH ile uyumlu olan hastalarda normal duodenum biyopsili gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek kadın/erkek oranı saptandı ($p=0.036$). Patolojisi ÇH ile uyumlu 67 hastanın biyopsi spesimenleri modifiye Marsh evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde (7); 18 hasta (%9,9) Marsh 3a, 25 hasta (%13,7) Marsh 3b, 21 hasta (%11,5) Marsh 3c, 3 hasta ise Marsh 1 (%1,7) tipi içinde sınıflandırıldı (Tablo 1). Geriye kalan 25 (%13,7) hastada ise ÇH için tanısal olmayan minimal değişiklikler saptanmış ve sonuç tanısı non-spesifik patolojik bulgular olarak raporlanmıştı (Şekil 1). Hastalar duodenumdan alınan biyopsi parça sayılarına göre değerlendirildiğinde, biyopsi sayısı 2-7 arasında değişmekle beraber çoğunlukla (%38) 4 parça alındığı, alınan parça sayısı ile patoloji bulgusu arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p=0.072$). Hastalardan alınan biyopsi sayısına göre ÇH ile uyumlu patoloji bulgusu görülme oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Çölyak hastalığı (gluten enteropatisi), genetik olarak duyarlı kişilerde başlıca buğdaydaki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı kalıcı intolerans olarak gelişen proksimal ince barsak hastalığıdır. Yakın zamandaki çalışmalarda prevalansında son 3 dekatta yaklaşık 4 kat artış olduğu gösterilen ÇH'de (8) hastaların %30-40'ında dispeptik şikayetlerin olduğu (3,4) bunun da ÇH'de giderek artan bir oranda ilk başvuru şikayeti haline geldiği bildirilmiştir (9). Bu durum "Dispeptik hastaları araştırırken ÇH hastalarını nasıl tanırız?" sorusunu akla getirmektedir.

Patolojik değerlendirme ÇH tanısını koymak için gerekli görülmemekte (6) ve duodenumun histolojik değerlendirilmesi ÇH klasik belirti ve bulgularıyla ya da demir eksikliği anemisiyle gelen hastalarda günümüzde hala önerilmektedir (10-12). Bununla birlikte dispeptik şikayetlerle gelen hastalarda bu yaklaşımın uygun olup olmadığı konusunda henüz bir konsensus oluşmamıştır.

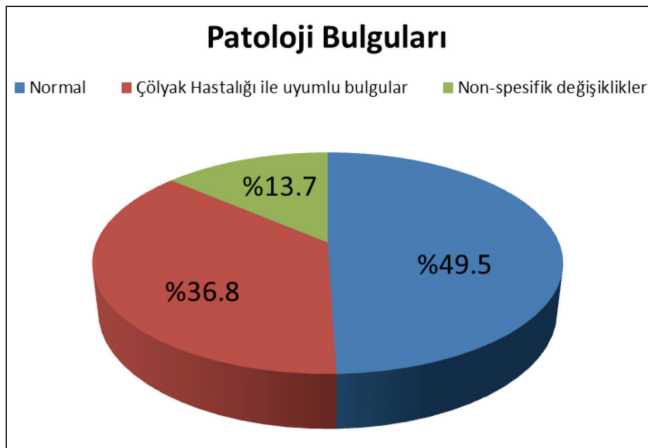
Tablo 1. Çölyak hastalığındaki histolojik bulguların modifiye Marsch sınıflaması ve bu sınıflamaya göre hastaların dağılımı

Evre	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c
IEL/100 enterosit	<40	>40	>40	>40	>40	>40
Kript hiperplazisi	-	-	+	+	+	+
Villus atrofi	-	-	-	Hafif	Orta	Total
Hasta sayısı	-	3	-	18	25	21
Hasta yüzdesi	-	%1.7	-	%9.9	%13.7	%11.5

IEL/100 enterosit: Her 100 enterositteki intraepitelyal lenfosit sayısı

Tablo 2. Duodenumdan alınan biyopsi sayısına göre toplam hasta ve çölyak hastalarının dağılımı

Biyopsi Sayısı	Toplam Hasta	ÇH sayısı	ÇH oranı
1	5	2	%40
2	54	21	%38.9
3	11	4	%36.3
4	69	25	%36.2
5	7	3	%42.8
6	34	12	%33.3
7	2	0	%0
Toplam:	182	67	%36.8



Şekil 1. Duodenum biyopsilerinin patolojik değerlendirilmelerine göre çalışma hastalarının dağılımı

Bazı yazarlar villöz atrofinin sık görülen endoskopik belirteçlerinin (duodenal pililerin sayıca azalması ya da yok olması, taraklanma bulgusu, mozaik paternli nodüler mukoza) ÇH'nin taramasında hastaların duodenal biyopsi için doğru seçilmesini sağlayacağını bildirirken (13-17), diğer taraftan son zamanlarda villöz atrofinin endoskopik belirteçlerinin özellikle hafif semptomları olan ÇH'de zayıf duyarlılığa sahip

olduğunu belirten çalışmalar da yayınlanmıştır (18-20). Bu nedenle bu çalışmada dispepsi şikayetiyle başvuran hastaların üst GIS endoskopik incelemesinde ÇH'nin endoskopik belirteçlerinin hastalığı saptamada ve tanı koymadaki olası yol göstericiliğinin araştırılması amaçlandı ve duodenal foldlarda silinme ve taraklanma bulgusu olan hastalarda ÇH ile uyumlu histolojik bulgu oranı %36.8 olarak saptandı.

Bu çalışmada ortaya çıkan bir diğer bulgu ise duodenum ikinci kitudan alınan biyopsi sayısının ÇH tanısı koyma açısından anlamlı fark yaratmamasıydı. ÇH'nin özellikle hafif formlarında yamasal tutulum gösterebildiği bilinmektedir. Literatürde bu yamasal tutulumun etkisini azaltmak için endoskopik tanı; duodenum 2. segmentten alınan 2 biyopsinin %90, 3 biyopsinin %95, 4 biyopsinin ise %100 tanı koydurucu olduğu bildirilmekte, American Gastroenterological Association Institute (AGA) ise tanı için ideal biyopsi sayısını 6 olarak belirtmektedir (21). Literatürle uyumsuz olabilecek bu sonuç çalışmaya dahil edilen hasta sayısının görece olarak az olmasına ya da kliniğimizde görev yapan deneyimli endoskopistlerin rutin duodenum biyopsisi yerine hastalık tutulumu olduğunu düşündükleri bölgeden biyopsi alma konusunda gösterdikleri hassasiyete bağlı olabilir. Yapılan saha çalışmalarında ÇH'nin kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü bildirilmiştir (22). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak duodenumlarında ÇH'ye işaret eden bulgular izlendiği halde biyopsisi normal olan ve ÇH ile uyumlu olan hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, ÇH ile uyumlu hastalarda kadın cinsiyet oranının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü.

Sonuç olarak bu çalışma dispeptik nedenlere bağlı olarak yapılan endoskopide taraklanma bulgusu ve pililerde silikleşme gösteren her üç hastadan birinde ÇH olabileceğini göstermektedir. ÇH tanısı için semptomatoloji, serolojik testler önemli olsa da; atipik şikayetlerle başvuran bir grup hastada yüksek klinik şüphe ve endoskopik değerlendirme ÇH gibi ömür boyu devam edecek ve tanı koyulmadığı sürece hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek bir hastalığın tanısının konulmasında yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

- Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann Med* 2010;42:557-61.
- Dalgic B, Sari S, Basturk B, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1512-7.
- Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R, et al. Gender and clinical presentation in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:1077-81.
- Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:153-6.
- Horvath K, Hill ID. Anti-tissue transglutaminase antibody as the first line screening for celiac disease: Good-bye antigliadin test? *Am J Gastroenterol* 2002;97:2702-4.
- Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-94.
- Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a US cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010;42:530-8.
- Lo W, Sano K, Lebwohl B, et al. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003;48:395-8.
- Dickey W, Kenny BD, Mc Millan SA, et al. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:469-72.

11. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, et al. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2099-102.
12. Harewood GC, Holub JL, Lieberman DA. Variation in small bowel biopsy performance among diverse endoscopy settings: results from a national endoscopic database. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1790-4.
13. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, et al. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *New Engl J Med* 1988;319:741-4.
14. Mc Intyre AS, Ng DPK, Smith JA, et al. The endoscopic appearance of duodenal folds is predictive of untreated adult celiac disease. *Gastrointest Endosc* 1992;38:148-51.
15. Maurino E, Capizzano H, Niveloni S, et al. Value of endoscopic markers in celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:2028-33.
16. Dickey W. Diagnosis of coeliac disease at open-access endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:612-5.
17. Dickey W, Hughes D. Prevalence of celiac disease and its endoscopic markers among patients having routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2182-6.
18. Bardella MT, Minoli G, Radaelli F, et al. Reevaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000;51:714-6.
19. Dickey W, Hughes D. Disappointing sensitivity of endoscopic markers for villous atrophy in a high-risk population: implications for celiac disease diagnosis during routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2126-8.
20. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, et al. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:933-8.
21. AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006; 131:1977-80.
22. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Hernell O. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing two fold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol* 2003;18:677-84.