

Anazarka Tarzı Ödem ile Başvuran İki Sütçocuğu: Protein Kaybettiren Enteropati

Two Infants Applying with Anasarca-Type Edema: Protein-Losing Enteropathy

Demet EĞLENOĞLU ALAYGUT¹, Mustafa KIR², Yeşim ÖZTÜRK³, Meral TORUN BAYRAM¹, Alper SOYLU¹, Mehmet TÜRKMEN¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma, İzmir, Türkiye



ÖZET

Protein kaybettiren enteropati (PKE) serum proteinlerinin gastrointestinal sistemden kaybı ve hipoproteinemi gelişimi ile karakterize bir tablodur. Ödem, asit, malnütrisyon plevral ve perikardiyal efüzyon ile komplike hale gelebilir. Nadir görülmekle birlikte bir çok durum PKE'ye neden olabilir. PKE nedenleri eroziv- noneroziv gastrointestinal hastalıklar, santral venöz basınç artışı ile karakterize hastalıklar ve mezenterik lenfatik obstrüksiyon gelişimi ile karakterize olanlar olarak gruplanabilir. PKE tanısı, hipoproteinemi ile başvuran bir hastada malnütrisyon, proteinüri ve bozulmuş protein sentezi ile giden hastalıklar dışlandıktan sonra konulmalıdır. Tedavi, diyet modifikasyonunu da içeren destek tedaviden oluşur. Bu yazıda, farklı nedenlerle anazarka tarzı ödem ile başvuran ve farklı etiyojilerle protein kaybettiren enteropati tanısı alan iki sütçocuğu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Ödem, Protein kaybettiren enteropati, Sütçocuğu

ABSTRACT

Protein-losing enteropathy (PLE) is characterized by the development of hypoproteinemia and the loss of serum proteins from the gastrointestinal system. It can be complicated with edema, acid, malnutrition, and pleural and pericardial effusion. PLE is rare but has many causes. The reasons can be grouped as erosive and non-erosive gastrointestinal diseases, diseases characterized by central venous pressure increase, and diseases characterized by the development of mesenteric lymphatic obstruction. A PLE diagnosis should be made for the patient who presents with hypoproteinemia after excluding other disorders causing malnutrition, proteinuria and impaired protein synthesis. Treatment consists of a supportive treatment that includes dietary modification. This paper presents two infants who developed anasarca-type edema following different causes and were diagnosed with protein-losing enteropathy due to different etiologies.

Key Words: Edema, Protein-losing enteropathyn, Infant

GİRİŞ

Protein kaybettiren enteropati (PKE), gastrointestinal lümeden plazma proteinlerinin artmış kaybı ile karakterize patolojik bir süreçtir. Plazma proteinlerinin intestinal lümene kaçışı iki mekanizma ile olur: 1) Hücre hasarı, mukozal erozyon veya ülserasyon nedeni ile artmış mukozal permeabilite (çölyak hastalığı, ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus, graft versus host hastalığı, neonatal nekrotizan enterokolit, Crohn hastalığı, Whipple hastalığı gibi) 2) Gastrointestinal sistemde artmış lenfatik basınç (primer lenfanjektazi -Waldmann

hastalığı) ve sekonder lenfanjektazi yapan nedenler (konstriktif perikardit, kardiyomiyopati, Fontan operasyonu sonrası, lenfoma, tüberküloz, radyoterapi ve kemoterapi) (1) Sağlıklı bireylerde, gastrointestinal sistemden protein kaybı, protein metabolizmasında minör bir rol oynar ve total albümin kaybı %10 civarındadır (2). Ancak PKE'de albümin kaybı %60'lara çıkar. Bu artmış protein kaybı, mukozal hasar, artmış mukozal permeabilite veya lenfatik obstrüksiyon nedeni ile olabilir. En çok etkilenen protein albümin olmakla birlikte, immünglobulinler ve seruloplazmin kaybı da olur (3). Hastalar periferik ödem,

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Demet EĞLENOĞLU ALAYGUT

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: alaygutdemet@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 16.02.2014

Kabul tarihi / Accepted : 15.04.2014

DOI: 10.12956/tjpd.2014.73

diyare ve kilo kaybı ile başvurabilir. Laboratuvar belirteçler, hipoproteinemi, hipoalbuminemi, hipogamaglobulinemi ve lenfopenidir. Tedavide altta yatan nedenin düzeltilmesi önemlidir (1). Bu yazıda daha çok klinik, öykü ve fizik muayene bulguları ile tanı almış iki PKE olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU 1

Miad, C/S ile 3400 gr doğan 45 günlük erkek hasta kilo almama, ağlama, huzursuzluk yakınmaları ile getirildi. Anne sütü ve hazır formula ile beslendiği öğrenildi. Anne-baba birinci derece akrabaydı. Fizik muayenede ağırlık 3200 gr (<3P), boy 53 cm (3-10 P) vital bulguları yaşı ile uyumlu normal sınırlarda, sistemik muayenede anazarka tarzı ödem saptandı. Laboratuvar incelemede beyaz küre 17400/mm³ (lenfosit: 5200/mm³), albümin: 1.8 g/dL (N:3.5-4.5 g/dL), Ig G düzeyi 108 mg/dL (N: 176-601mg/dL) ve kalsiyum 7.9 mg/dL (N:8.4-10.5) saptandı. C-reaktif protein düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile diğer elektrolitler normal sınırlardaydı. İdrar analizinde proteinüri saptanmadı. Kan lipid düzeylerinde total kolesterol 59 mg/dL (114-203), Trigliserid: 47 mg/dL (29-99), HDL: 9 mg/dL, LDL: 40mg/dl bulundu. Dışkı incelemesinde yağ pozitif. Vitamin E / total lipid oranı 0.83 ile normal sınırlardaydı. Proteinüri olmayan hipoalbuminemi, yaygın ödem, kan kolesterol düzeyinin yaşına göre düşük olması, gaitada yağ pozitifliği, hipogamaglobulinemi, büyüme geriliği ile hastada protein kaybettiren enteropati ve primer intestinal lenfanjiyektazi düşünüldü. Ekokardiografi normal bulundu. Günlük albümin replasmanı başlandı ve kan albümin düzeyi 2.5 g/dL'ye dek yükseldi. Tc-99m- Metilen difosfonat sintigrafisinde (MDP) ile yapılan üç fazlı bölgesel kemik sintigrafisi normal bulundu. İzleminde Candida sepsisi gelişmesi nedeni ile intravenöz immünglobulin desteği verildi. Orta zincirli yağ asidi içeren formula, polivitamin, E vitamini, demir ve çinko desteği, pankreatin karışımı ve somatostatin analogu (Oktreotid) başlandı. Batın distansiyonu ve hipoalbuminemi düzeltilmeyen olgunun almakta olduğu somatostatin analogu kesilerek Spiranolakton tedaviye eklendi. Spiranolakton sonrası kan albümin düzeyi 2.8 g/dL'ye dek yükseldi ve batın distansiyonu kayboldu.

OLGU SUNUMU 2

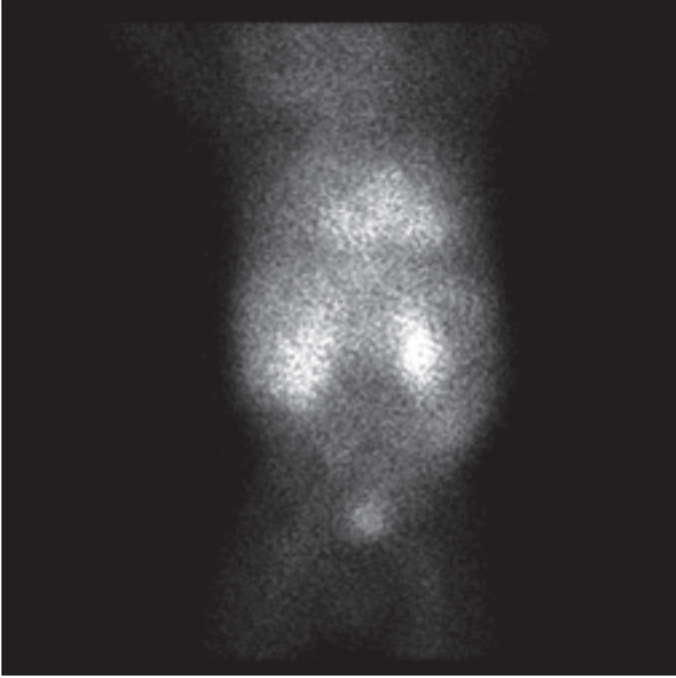
18 aylık erkek olgu, kusma ve bol sulu kan, mukus içermeyen ishal yakınması ile getirildi. Fizik muayenede ağırlık <3P, boy 3-10 P, vital bulguları yaşına uygun normal sınırlarda, sistemik muayenede siyanotik, yüz ve göz kapakları ödemli, mezokardiyak odakta iyi duyulan 3/6 sistolik üfürüm bulundu. Laboratuvar incelemede, tam kan sayımında; Hb 14 g/dL (N:11-12.5), Hct % 42.4, lökosit 8600/mm³, trombosit 240.000/ mm³, MCV 73 fL, biyokimyasal incelemede Albumin 1.7 g/dL (N:3.5-4.5), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. İdrar analizinde proteinüri saptanmadı ve idrar mikroskopisinde özellik yoktu. İmmünglobülin düzeyleri yaşı ile uyumlu (IgA 36 mg/dL,

IgM 124 mg/dL, IgG 497 mg/dL) normal sınırlarda saptandı. Özgeçmişinden intakt ventriküler septumlu pulmoner atrezi, patent duktus arteriosus ve atrial septal defekt saptanarak sağ BT şant ve duktus ligasyonu yapıldığı öğrenildi. Sekiz aylıkken ekokardiografisinde sağ ventrikül hipoplazik, sağ atrium geniş, sağ ventrikül çıkış yolunun açık olduğunun tesbit edilmesi üzerine Fontan operasyonu planlandı, 10 aylıkken anazarka tarzı ödem ve hipoalbuminemi saptanması üzerine kontrollerde şantın tamamen oklude olduğunun görüldüğü ve sağ ventrikül disfonksiyonuna sekonder protein kaybettiren enteropati (PKE) tanısı aldığı dosya kayıtlarından bulundu. Hastaya yatışında yapılan Tc 99m -MDP sintigrafisinde çekal bölgede geç serilerde yumuşak doku tutulumu saptandı (Şekil 1,2). Klinik bulgularının desteklemesi üzerine somatostatin analogu verilerek, BT şant kapatılması ve Glenn şant yapılmasına karar verildi. Hipoalbuminemi nedeni ile albümin replasmanı yapıldı. Alfa 1 antitripsin düzeyi teknik nedenlerden çalışılmadı. Genel durumu düzelen olguya Glenn şantı ve sol BT şant kapatılması uygulandı. Operasyon sonrası bir kez albümin ihtiyacı olan olgu Furosemid ve Spironolakton tedavilerini aldı.

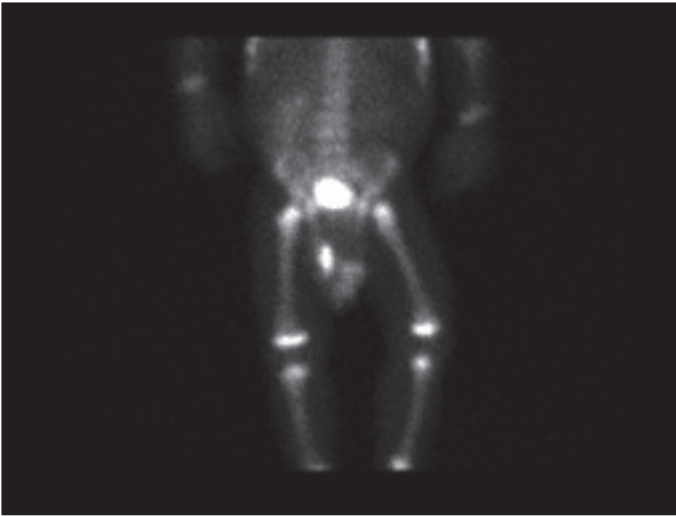
TARTIŞMA

Bu yazıda, biri primer intestinal lenfanjiyektazi nedeni ile diğeri sağ ventrikül disfonksiyonuna sekonder gelişen intestinal lenfanjiyektazili iki PKE olgusu sunulmuştur. İntestinal lenfanjiyektazi protein kaybettiren enteropatiye yol açan nadir bir hastalıktır. İlk kez Waldmann ve ark. (4) tarafından 1961'de rapor edilmiştir. Major semptomlar ödem ve hipoproteinemi, düşük serum albümin ve gamaglobulin düzeyleridir. İlk olguda da serum albümin, gamaglobulin düzeyleri düşük ve yaygın ödem mevcuttu. İnce barsak biyopsilerinde mukoza, submukoza ve subserozada değişen derecelerde genişlemiş lenf damarları görülebilir. Bu görünüm nedeni ile intestinal lenfanjiyektazi tanımı kullanılmıştır (5). Staz ve lenf damarlarının rüptürü nedeni ile albümin ve diğer proteinlerden zengin içerik gastrointestinal sisteme kaçar (6). Artmış protein kaybı ile hem şilomikronların hem de yağda çözünen vitaminlerin malabsorbsiyonu gelişir. İlk olgunun bakılan vitamin E düzeyi normal olmakla birlikte dışkıda yağ pozitifliği olması malabsorbsiyonu desteklemekteydi. Lenfatiklerdeki bu yapısal anomaliler konjenital malformasyon sonrası olursa primer intestinal lenfanjiyektazi (PIL) adını alır, ancak sekonder nedenlerle de yapısal anomali oluşabilir. PIL genellikle 3 yaşından önce tanı alır ve prevalansı bilinmemektedir. Hastalar ödem, aralıklı ishal, kusma gibi gastrointestinal semptomlarla başvururlar. Diğer önemli özellikleri ise hipoalbuminemi, lenfopeni ve hipogamaglobulinemidir (5). İlk olgu yaşı, klinik ve laboratuvar bulguları ile PIL'e sekonder protein kaybettiren enteropati olarak değerlendirildi.

Sekonder lenfanjiyektazi artmış lenf basıncı veya sekonder olarak artmış venöz basınç nedeni ile görülür. Obstrüksiyon, infamatuvar barsak hastalığı, sarkoidoz veya lenfoma da; artmış lenfatik basınç ise konjestif kalp yetmezliği veya konstrüktif pe-



Şekil 1: Tc-99m MDP sintigrafisi, Erken anterior görüntü, Kalp, mesane ve böbrekler görülmekte.



Şekil 2: Tc-99m MDP sintigrafisi, geç anterior görüntü. Batın sağ alt kadranda yumuşak doku aktivitesi.

rikarditte görülebilir (5). İntestinal lenfanjektazi ile ilişkili sendromlar ise von Recklinghausen sendromu, Noonan sendromu, Klippel-Trenaunay'ı içermektedir. Bir diğer önemli grup ise Fontan operasyonu geçiren olgulardır. PKE, Fontan operasyonunun sık olmayan, fakat hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur ve % 4-13 oranında oluşabileceği bildirilmiştir (7,8) Lenfopeni özellikle PİL, Whipple hastalığı ve konstriktif perikardit'te önemli bir bulgudur. Sirküle olan Ig'ler azalmakla birlikte sentezi bozuk olmadığından antijenlere yanıtın iyi olduğu düşünülmektedir. İlk olguda tanımlanan serum Ig düzeyleri ve lenfopeni dikkat çekici idi. Olguya Candida septisemisi olduğu dönemde intravenöz immünglobulin replasmanı (IVIG) yapıldı. IVIG tedavisinin PKE

gibi sekonder antikor eksikliği yapan tablolarda enfeksiyonları düzeltici etkisi olduğu gösterilmiştir (9).

Bir çok hastada tanı, öykü, fizik muayene ve klinik bulgulara göre konulmaktadır. Bununla birlikte eğer gerekli ise, dışkıda artmış alfa-1 antitripsin (A1AT) atılımını saptamak veya fonksiyonel görüntüleme tekniklerinden yararlanmak mümkündür (5). Alfa-1 antitripsin albümin ile eşit büyüklükte olması, aktif olarak sekrete edilmemesi, absorbe olmaması ve mide dışında parçalanmaması nedeni ile sensitif bir belirleyicidir. Normal A1AT klirensi <24 ml/24h dir ve diareli olgularda >56 ml'ye çıktığı gösterilmiştir (6). İlk olguda A1AT düzeyi yüksek bulunmuştu, ancak ikinci olguda teknik yetersizlik nedeni ile çalışılmadı. Bununla beraber eğer protein kaybeden organ mide ise A1AT düzeyinin parçalanma nedeni ile gösterilemeyeceği unutulmamalıdır (10). Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri de protein kaybının gösterilmesinde önemlidir. Bir çok radyofarmasötik madde bulunmaktadır. In-111-transferrin, Tc-99m human immünoglobulin, Tc-99m dextran, Tc-99m human serum albumin (HSA), ve Tc-99m metilen difosfanat (Tc-99m MDP) (son ikisi daha sıklıkla kullanılmakta) bunlardan bazılarıdır (5).

Tc-99m-MDP'nin intestinal akümülyasyon mekanizması net olarak bilinmemektedir. Lee ve ark. PKE'de plazma proteinleri ile bağlı Tc-99m-MDP'nin interstisyel aralığa ekstravaze olduğunu, buradan lokal lenfatiklere ve geriye doğru dilate intestinal lenfatiklere geçtiğini öne sürmüşlerdir (11). Bu sintigrafik yöntem güvenli olmakla birlikte sensitivitesi ile ilgili yeterince çalışma yoktur. İkinci olguda çekal tutulum olmakla birlikte geç fazdaki görüntülerde elde edilmesi nedeni ile sensitivitesi düşük olarak değerlendirilmiştir. Tc-99m-MDP'nin kemik sintigrafisinde intestinal akümülyasyonu, intestinal enfarkt, metastatik kalsifikasyonlar, süt-alkali sendromu, üriner sisteme yapılan cerrahi işlemler, ileovezikal fistül, gastrointestinal kanama, sistemik amiloidoz da da olabilir (1). İntestinal tutulumun lokalizasyonunu belirlemek için bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Barsak duvarında diffüz, nodüler kalınlaşma ve asiti göstermede faydalıdır. İnce barsakta belirgin dilate lenfatikler hipodens şeritler şeklinde görülür (12,13). Her iki olguda da bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme yapılmamıştır.

PKE tedavisi beslenme içeriğinin özellikle yüksek protein içerikli ve orta zincirli yağ asitleri ile düzenlenmesini ve altta yatan hastalığın tedavisini içerir (5). Orta zincirli yağ asitlerinin enterik lenfatikleri atlayarak direkt portal venöz sirkülasyonla absorbe edilmesi mekanizmasından faydalanılır (14). İlk olgu için orta zincirli yağ asiti ve yağda eriyen vitamin içeren diyet ile destek yapılırken ikinci olgu da altta yatan kardiyak sorunların düzeltilmesi ile klinik düzelme sağlanmıştır.

Akut durumlarda plazma onkotik basıncını artırmak için albümin infüzyonu verilebilir. Kardiyak cerrahi sonrası olan PKE'de (özellikle sağ ventrikül basıncının artması ile karakterize olgularda) bazen kortikosteroid veya heparin kullanımı gerekebilir. Heparin enterositler içerisindeki glikozaminoglikanlarla benzer yapıda

etki gösterir (15). Somatostatin analogu ilaçlar gastrin, vazoaktif intestinal polipeptit, pankreatik polipeptid, serotonin gibi vasküler permeabilite ve bağırsak motilitelerini artıran gastrointestinal sistem hormonlarının ekskresyonunu önleyerek protein kaybını azaltmada kullanılır (16). Ringel ve ark., Fontan operasyonu sonrası PKE gelişmiş üç hastada yüksek doz Spironolakton tedavisini protein kaybını önlemek amaçlı vermişler ve etkin bulmuşlardır. (17). Her iki olguda spironolakton tedavisinden fayda görmüştür.

Sonuç olarak, PKE, özellikle gastrointestinal ve kardiyak nedenli hastalıklar ön planda olmakla birlikte pek çok hastalığın nadir bir komplikasyonu olarak görülebilebilir. Ödem ile başvuran ve hipoalbuminemi olan, PKE düşünülen bir olguda dikkat edilmesi gereken en önemli nokta hepatik ve renal nedenlerin dışlanmasıdır. Prognozu tam olarak bilinmemekle birlikte altta yatan patolojinin düzeltilmesi büyük önem taşır. Bu yazı daha çok klinik, öykü ve fizik muayene bulguları tanı almış iki sütcocuğunda PKE'ye dikkat çekmek amaçlı sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Uzuner O, Ziessman HA. Protein-losing enteropathy detected by Tc-99m-MDP abdominal scintigraphy. *Pediatr Radiol* 2008;38:1122-4.
2. Umar SB, DiBaise JK. Protein-losing Enteropathy: Case Illustrations and Clinical Review. *Am J Gastroenterol* 2010;105:43-9.
3. Takeda H, Ishihama K, Fukui T, Fujishima S, Orii T, Nakazawa Y, et al. Significance of rapid turnover proteins in protein-losing gastroenteropathy. *Hepatogastroenterol* 2003;50:1963-5.
4. 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.
5. Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr* 2010;169:1179-85.
6. Proujansky R. Protein-losing enteropathy. In: Walker J (ed). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 3rd edn. BC Becker, Hamilton, 2000:89-95.
7. Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, Cha RH, Perrault J, Schaff HV, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:672-80.
8. 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;115:1063-73.
9. Stiehm ER. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:696-707.
10. Takeda H, Nishise S, Furukawa M, Nagashima R, Shinzawa H, Takahashi T. Fecal clearance of α 1-antitrypsin with lansoprazole can detect protein-losing gastropathy. *Dig Dis Sci* 1996;44:2313-8.
11. Lee KH, Chung JK, Lee DS, Lee MC, Song IS, Koh CS. Intestinal leakage of technetium-99m-MDP in primary intestinal lymphangiectasia. *J Nucl Med* 1996;37:639-41.
12. Puri AS, Aggarwal R, Gupta RK, Sewatkar AB, Gambhir S, Tandon P, et al. Intestinal lymphangiectasia: evaluation by CT and scintigraphy. *Gastrointest Radiol* 1992;17:119-21.
13. Liu NF, Lu Q, Wang CG, Zhou JG. Magnetic resonance imaging as a new method to diagnose protein losing enteropathy. *Lymphology* 2008;41:111-5.
14. Desai A, Guvenc B, Carachi R. Evidence for medium chain triglycerides in the treatment of primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Pediatr Surg* 2009; 19:241-5.
15. 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; 21:267-8.
16. Fushimi T, Takahashi Y, Kashima Y, Fukushima K, Ishii W, Kaneko K, et al. Severe protein losing enteropathy with intractable diarrhea due to systemic AA amyloidosis, successfully treated with corticosteroid and octreotide. *Amyloid* 2005;12:48-53.
17. 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;91:1031-2.