

Turner sendromu ve çölyak hastalığı birlikteliği: Bir vaka takdimi

Oğuz Canan¹, Figen Özçay², Sibel Tulgar Kınık², Deniz Anuk³

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Araştırma Görevlisi

SUMMARY: Canan O, Özçay F, Kınık ST, Anuk D. (Department of Pediatrics, Baskent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Celiac disease in a patient with Turner syndrome: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 44-46.

Turner syndrome is a genetic disorder characterized by certain phenotypic features and abnormalities in the X chromosome. There is a close relationship among chromosomal abnormalities, autoimmune disease, and immunological disorders. Celiac disease, Hashimoto thyroiditis, type 1 diabetes mellitus, and inflammatory bowel diseases are the most common autoimmune diseases in Turner syndrome. Serological markers of celiac disease should be periodically performed in patients with Turner syndrome. Herein, a case of Turner syndrome associated with celiac disease is reported.

Key words: Turner syndrome, celiac disease.

ÖZET: Turner sendromu, tipik fenotipik özellikler ve X kromozomunun sayısal veya yapısal anormallikleri ile karakterize genetik bir hastalıktır. Kromozomal anormalliklerle otoimmün hastalıklar ve immünolojik bozukluklar arasında yakın ilişki saptanmıştır. Turner sendromu ile en sık ilişkisi olan otoimmün hastalıklar çölyak hastalığı, Hashimoto tiroiditi, tip 1 diyabetes mellitus ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır. Turner sendromlu hastaların izleminde çölyak hastalığı serolojik incelemeleri hastalığın klasik işaretleri olmasa bile rutin ve periyodik olarak yapılmalıdır. Bu yazıda, Turner sendromu ve izleminde çölyak hastalığı tanısı alan bir kız çocuğu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Turner sendromu, çölyak hastalığı.

Turner sendromu (TS), tipik fenotipik özellikler ve X kromozomunun sayısal veya yapısal anormallikleri ile karakterize genetik bir hastalıktır. Turner ve Down sendromu gibi kromozomal anormalliklerle otoimmün hastalıklar ve immünolojik bozukluklar arasında yakın ilişki saptanmıştır¹. Turner sendromu ile en sık ilişkisi olan otoimmün hastalık çölyak hastalığıdır². Bu makalede TS ve izleminde ÇH tanısı alan TS'li bir kız çocuğu sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Beşbuçuk yaşında kız hasta büyüme geriliği ve iştahsızlık yakınmasıyla ile hastanemize getirildi. Beraberinde kusma, ishal, kabızlık ve karın ağrısı gibi şikayetleri yoktu. Doğum ağırlığı 2300 gr olan hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Hastanın ağırlığı 11.5 kg, boyu 94 cm (üçüncü persentilin altında)

ve boya göre ağırlığı standardın %82'si idi. Fizik muayenesinde, düşük saç-alın çizgisi, kısa ve kalın boyun, göğüs kafesinde genişlik, meme başları küçük ve birbirinden uzak yerleşimli, dördüncü metakarpta kısa-künt görünüm, el ve ayak tırnaklarında hipoplazi ve kubitis valgus deformitesi saptandı. Dış genital yapısı ve mental gelişimi normaldi. Periferik kan örneğinde kromozom analizi 45 XO idi ve Turner sendromu tanısı kondu. Radyolojik incelemelerinde abdominal ultrasonografisinde sol böbrek toplayıcı sisteminde orta derecede dilatasyon saptandı ve üretero-pelvik (UP) darlığa sekonder olduğu düşünüldü. "Voiding" sistoüretrografi, böbrek sintigrafisi ve ekokardiyografi normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde, demir eksikliği anemisi (hemoglobin 11 gr/dl, MCV 70 fl, RDW %19.1) saptandı. Açlık kan şekeri, serum

elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Tiroid hormon düzeyi normaldi. Tiroid antikorları negatif bulundu. Başvuru anında, anti-gliadin IgG antikor pozitif, antiendomisyum antikor (EMA) negatif, plazma IgA düzeyi normaldi. İnsulin-like growth factor-I (IGF-I) düzeyi düşük (49.7 ng/ml; 118-678 ng/ml); ve klonidin ve L-dopa ile büyüme hormonu (BH) stimülasyon testine BH yanıtı yetersizdi. Büyüme hormonu uyarı testine alınan yanıt yetersiz olmasına rağmen yıllık büyüme hızının sınırdadır (4.5 cm/yıl) olması nedeniyle büyüme hormonu tedavisi ertelendi. İzleminin 15. ayında tekrarlanan EMA 1/40 titrede pozitif bulundu. Bu dönemde ishal, kusma ve karın ağrısı yakınması yoktu. Üst gastrointestinal endoskopide duodenal pilillerde çentiklenme ve ödem görüldü ve duodenal biyopside lamina propriada belirgin lenfoplazmositer enflamatuvar hücre reaksiyonu olduğu, çoğu alanda villus paterninin ortadan kalktığı ve kriplerde çok az hiperplazi olduğu (Marsh tip-IIIb) saptandı. Çölyak hastalığı tanısı konulan hastaya glutensiz diyet başlandı.

Tartışma

Otoimmün hastalıklar ile kromozomal anomaliler ve immünolojik bozukluklar arasında yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle Down sendromu ve TS'de otoimmün hastalık prevalansı yüksektir². Başka bir çalışmada, X kromozomu üzerindeki yapısal ve sayısal anomalilerle ÇH ve enflamatuvar bağırsak hastalığı (EBH) arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir⁶. Turner sendromu ile yakın ilişkili olarak bilinen diğer otoimmün hastalıklar sıklık sırasına göre; ÇH, Hashimoto tiroiditi, tip 1 diyabetes mellitus, EBH, juvenil romatoid artrit, otoimmün hepatitler, primer sklerozan kolanjit ve immüntrombositopenidir. Vakamızın ÇH dışındaki diğer otoimmün hastalıklar açısından yapılan serolojik tarama testleri negatifti.

Epidemiyolojik çalışmalarda TS'li hastalarda ÇH seroprevalansı farklı serilerde %2.2-8.1 olarak bulunmuştur. Ülkelere göre Polonya'da %4.2 (2/48), İtalya'da %8.1 (16/199) ve %6.4 (25/389), İsveç'te %4.5 (4/87) ve Kanada'da %2.2 (1/45) olarak rapor edilmiştir^{1,7,8}. Ülkemizde yapılmış geniş serili prevalans çalışması yoktur; ancak 38 TS'li çocuğun 11'inde (%29) en az bir çölyak antikor pozitif bulunmuş, ancak intestinal biyopsilerinde ÇH bulgusuna rastlanmamıştır⁹.

Çölyak hastalığı ile TS karyotip ilişkisinin incelendiği çalışmalarda, TS'nin non-mozaik grubunda çölyak antikor sıklığı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Doğancı ve arkadaşlarının⁹ çalışmasında en az bir çölyak antikor pozitif olan 11 TS'li hastanın 10'unun (%91) non-mozaik formda olduğu bildirilmiştir. Vakamızın karyotip analiz sonucu da non-mozaik formdu.

Bonamico ve arkadaşları⁸ TS'li hastaların %40'ında klasik çölyak semptomları olduğunu ve ilk başvuruda tanı alabildiklerini, %32'sinin atipik semptomlu, %28'inin ise sessiz hastalık formunda olduğunu bildirilmişlerdir. Vakamızın da ilk başvurusunda büyüme geriliği dışında tipik ÇH bulgusu yoktu ve EMA IgA negatifti.

Çölyak hastalığının patogenezinde HLA genlerinin önemli rol oynadığı bilinmektedir². Hastalığın özellikle HLADQ2 (%82-100) ve DQ8 ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir^{2,10}. HLADQ2 bulunmayan hastaların çoğunda DQ8 pozitif saptanmıştır⁷. DQ2 ve DQ8'in yüksek duyarlılık ve düşük özgünlüğe sahip olduğu, ayrıca düşük pozitif prediktif ve çok yüksek negatif prediktif değeri olduğu bulunmuştur². Zhong ve arkadaşları¹¹, İrlanda'da 15 aile üzerinde ÇH ortaya çıkmasında rol alan HLA dışı gen bölgelerini belirlemek için yaptıkları çalışmada kromozom 3, 5, 6, 7, 11, 13, 15 ve 22 üzerindeki gen bölgeleriyle hastalık arasında ilişkili bulunmuştur. Çölyak hastalığı tanısının şüpheli olduğu durumlarda HLA tipinin belirlenmesi yararlı olur.

Turner sendromlu hastalarda gastrointestinal semptomların varlığına bakılmaksızın ÇH ve EBH yönünden rutin ve periyodik tarama yapılması önerilir. EMA IgA ve doku-transglutaminaz IgA'nın, spesifik serolojik tarama testi olarak asemptomatik ÇH larını belirlemede ve intestinal biyopsi ihtiyacını göstermede altın standart serolojik testler olduğu kabul edilmektedir¹².

Turner sendromlu bir hastada glutensiz diyetle düzelmeyen persistan ishal enflamatuvar bağırsak hastalıklarını düşündürmelidir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit TS'li hastalarda eşit sıklıkta görülür. Turner sendromunda kolit, tek başına EBH olanlara göre daha şiddetli sider. Daha yoğun tıbbi tedavi gerektirir ve sıklıkla 10 yaşından önce cerrahi tedavi uygulanır⁶.

Turner sendromu boy kısalığı ile karakterizedir ve büyüme hormonu tedavisinin uygulandığı hastalıklardan biridir⁸. Ancak beraberinde ÇH da varsa büyüme hormonu tedavisine yanıtın yetersiz olacağı da unutulmamalıdır⁸.

Sonuç olarak, TS'li hastaların izleminde ÇH serolojik tetkikleri hastalığın klasik işaretleri olmasa bile rutin ve periyodik olarak yapılmalıdır. Vakamızda olduğu gibi bu ÇH serolojik tarama testleri başlangıçta negatifken izlemde pozitif bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Ivarsson SA, Carlsson A, Bredberg A, et al. Prevalence of coeliac disease in Turner syndrome. *Acta Paediatr* 1999; 88: 933-936.
2. Hill Ivor D, Dirks Martha H, Liptak Gregory S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.
3. Bodvarsson S, Jonsdottir I, Freysdottir J, Leonard JN, Fry L, Valdimarsson T. Dermatitis herpetiformis: an autoimmune disease due to cross-reaction between dietary glutenin and dermal elastin. *Scand J Immunol* 1993; 38: 546-550.
4. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, et al. Increased prevalence of celiac disease in girls with Turner syndrome detected using antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can Gastroenterol* 2000; 14: 915-918.
5. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Collin P, et al. Celiac disease: from inflammation to atrophy: a long-term follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 44-48.
6. Durusu M, Gürlek A, Simsek H, Balaban Y, Tatar G. Coincidence or causality: celiac and Crohn disease in a case of Turner syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 329: 214-216.
7. Rujner J, Wisniewski A, Gregorek H, Wozniwicz B, Mlynarski W, Witas HW. Coeliac disease and HLA-DQ 2 (DQ A1 0501 and DQ B1 0201) in patients with Turner syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 114-115.
8. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5495-5498.
9. Doğanç T, Çalışkan L, Vidinlisan S. Celiac disease and HLA-DQ2 association in patients with Turner syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 352-353.
10. Green P, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-391.
11. Zhong F, McCombs C, Olson JM, et al. An autosomal screen for genes that predispose to celiac disease in the western counties of Ireland. *Nat Genet* 1996; 14: 329-333.
12. Bonamico M, Bottaro G, Pasquino AM, et al. Celiac disease and Turner syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 496-499.