

İdiopatik pulmoner hemosiderozis ve çölyak hastalığı birlikteliği (Lane-Hamilton sendromu): Glutensiz diyet ile tam remisyona sağlanan bir olgu

Mehmet Aydoğan(*), Alper Gündoğan(*), Seyfettin Gümüş(*), Ergün Uçar(*), Cantürk Taşçı(*), Yıldırım Karslıoğlu(**), Ömer Deniz(*), Ergun Tozkoparan(*), Zülfikar Polat(***), Hayati Bilgiç(*)

SUMMARY

Coexistence of idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac disease (Lane-Hamilton Syndrome): A case of complete remission with a gluten-free diet

Coexistence of idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac disease (Lane-Hamilton Syndrome): A case of complete remission with a gluten-free diet. Idiopathic pulmonary hemosiderosis is a rare disease of unknown etiology usually characterized by recurrent episodes of alveolar hemorrhage, hemoptysis and iron deficiency anemia. Celiac disease is an immune-mediated inflammation of the small intestine caused by sensitivity to dietary gluten and related proteins in genetically sensitive individuals. The coexistence of idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac disease, also known as Lane-Hamilton syndrome, is extremely rare. A 24-year-old man presented with history of recurrent hemoptysis, anemia and widespread ground glass opacities in both lungs on high resolution computed tomography scans. Transbronchial parenchymal biopsy by bronchoscopy revealed pulmonary hemosiderosis. Although he was no gastrointestinal symptoms, IgA antibodies against tissue transglutaminase was positive. Histological findings consistent with gluten enteropathy were found on intestinal biopsy. Since pulmonary function testing including carbon-monoxide diffusing capacity were normal, the patient was put on a gluten-free diet and has had no recurrences of hemoptysis over 2 months follow-up. Hemoglobin at 2 months follow up was normal and radiological findings completely disappeared.

Key words: Anemia, celiac, hemoptysis, hemosiderosis

ÖZET

İdyopatik pulmoner hemosiderozis, tekrarlayan alveolar hemoraji, hemoptizi ve demir eksikliği anemisi episodları ile karakterize, etyolojisi tam olarak bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten ve ilişkili proteinlere duyarlılıktan kaynaklanan ince bağırsığın inflamatuvar hastalığıdır. İdyopatik pulmoner hemosiderozis ve çölyak hastalığının birlikteliği son derece nadir bir durum olup aynı zamanda Lane-Hamilton sendromu olarak bilinmektedir. Makalede tekrarlayan hemoptizi, anemi öyküsüyle birlikte HRCT kesitlerinde her iki akciğerde de yaygın buzlu cam opasiteleri olan 24 yaşındaki erkek hasta sunuldu. Bronkoskopi ile elde edilen transbronşiyal parankim biyopsisi sonucunda pulmoner hemosiderozis saptandı. Hastada gastrointestinal semptomlar olmamasına karşın antitransglutaminaz IgA antikorları pozitif bulundu. İntestinal biyopsi sonucunda gluten enteropatisi ile uyumlu histolojik bulgular bulundu. Karbonmonoksit difüzyon testi dahil pulmoner fonksiyon testleri normal olduğu için hastaya sadece glutensiz diyet uygulandı ve iki aylık takiplerinde hemoptizi nüks etmedi. İkinci ay sonunda hemoglobin düzeyi normaldi ve radyolojik bulgular tamamen kayboldu.

Anahtar Kelimeler: Anemi, çölyak, hemoptizi, hemosiderozis

Giriş

İdiopatik pulmoner hemosiderozis (İPH), tekrarlayan alveolar hemoraji atakları sonucu hemoptizi, demir eksikliği anemisi ve akciğer grafisinde parankimal infiltrasyonlar ile karakterize çoğu zaman nedeni bilinmeyen bir hastalıktır (1). Genellikle on yaşından küçük çocuklarda görülmesine karşın nadiren erişkin yaşta da görülebilmektedir. Vaskülitler, bağ dokusu hastalıkları, çeşitli otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve bazı ilaçlar, tekrarlayan alveolar hemoraji ataklarına yol açabilirken, alta yatan bir neden gösterilemediği zaman İPH klinik tablosundan söz edilir. Gluten enteropatisi olarak da adlandırılan çölyak hastalığı (ÇH) bir malabsorbsiyon sendromu olup kronik diyare, steatore, kilo kaybı ve çeşitli vitamin eksiklikleri bulgularıyla seyreden bir hastalıktır. Genetik olarak duyarlı bireylerde gluten ve onunla ilişkili proteinlere duyarlılık sonucu ince barsaklarda villöz atrofi ve inflamasyon hastalığının temel patofizyolojik mekanizmasını oluşturur.

Lane-Hamilton sendromu olarak da bilinen İPH-ÇH birlikteliği, literatürde olgu sunumları şeklinde bildirilen nadir görülen bir durumdur ve genellikle semptomatik ÇH klinik bulgulara eşlik etmektedir (2). İPH kortikosteroidlere iyi yanıt verirken; İPH-ÇH birlikteliğinde guletensiz diyet kortikosteroidlerin gerekliliğini azaltabilmektedir (1). Herhangi bir gastrointestinal semptom ve bulgusu olmayan ve glutensiz diyet ile akciğer bulgularında tam remisyona sağlanan bir Lane-Hamilton sendromu olgusunu burada sunuyoruz.

Olgu

24 yaşında erkek hasta, 3 aydır devam eden öksürük, kanlı balgam ve nefes darlığı yakınmaları ile hospitalize edildi. Öz ve soy geçmişinde 10 paket-yıl sigara hikayesi dışında önemli bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde vital bulguları normal, cilt ve mukozaları soluk saptandı. Solunum sistemi muayenesinde her iki hemitoraksta solunum sesleri kabalaşmış olarak oskulte edildi. Kardiyolojik sistem ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Tam kan sayımında, Hgb 9.8 g/dL, Htc %39, MCV 74.6 fL, MCH: 23.6 pg, MCHC: 31.6 g/dL, WBC: 5600/mm³, Plt: 332000/mm³ olarak saptandı. Diğer laboratuvar bulguları arasında sedimentasyon 32 mm/sa., tam idrar tetkiki normal, serum demir düzeyi 33 mikrog/dL, total demir bağlama kapasitesi 371 mikrog/dL, ferritin: 95.89 ng/dL olarak bulundu. Arteriyel kan gazı analizi, solunum fonksiyon testi ve karbonmonoksit difüzyon testi normal bulundu. Postero-anterior (PA) akciğer grafisinde her hangi bir patolojik görünüm izlenmedi.

*GATA Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

**GATA Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

***GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Ayrı basım isteği: Mehmet AYDOĞAN

Adres: GATA Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı.

e-mail: aydogan542@gmail.com

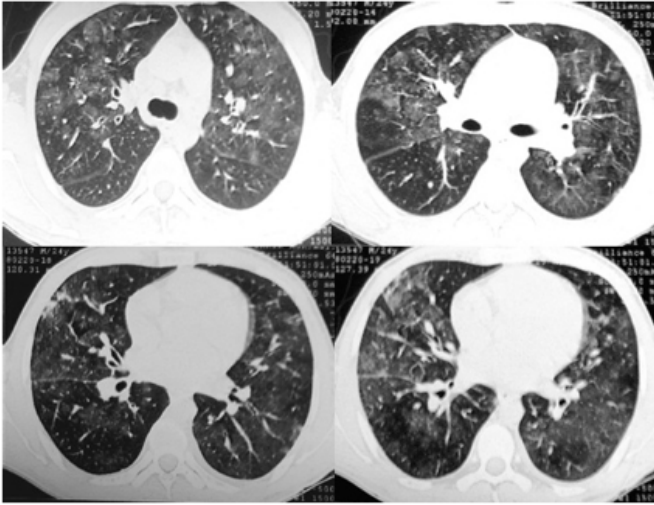
Makalenin Geliş Tarihi: Aug 07, 2012 • Kabul Tarihi: Sep 17, 2012 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 30 Mart 2015

Olgunun Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Akciğer Tomografisinde (YRBT), her iki akciğer yaygın yama tarzında buzlu cam opasiteleri ve yer yer mikronodüler infiltrasyon alanları izlendi (Resim 1). ANA, Anti-dsDNA, C-P ANCA, anti-GBM ve diğer romatolojik belirteçler normal saptandı. Fiberoptik bronkoskopi (FOB) her iki akciğer tüm lob ve segment ağızları açık izlendi. FOB ile sağ akciğer üst lob posterior segmentten yapılan transbronşiyal parankim biyopsisi yaygın hemosiderin yüklü makrofaj birikimi gösteren akciğer parankimi şeklinde raporlandı (Resim 2).

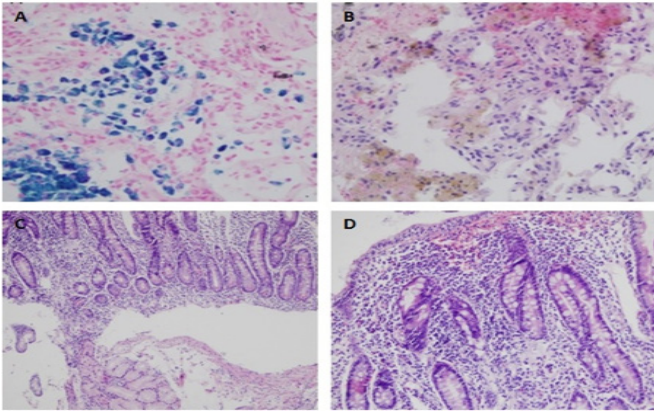
Olguda gastrointestinal sistem yakınması olmamasına rağmen, ÇH'nı araştırmak amacı ile bakılan serum antigliadin IgA, IgG ve antitransglutaminaz IgA antikoru pozitif olarak bulundu. Bunun üzerine endoskopik olarak yapılan ince bağırsak biyopsisinde histopatolojik olarak gluten enteropatisi ile uyumlu bulgular gözlemlendi (Resim 2).

Diğer organ tutulumuna ait bulgu saptanmayan olgumuza, İPH-ÇH birlikteliği Lane-Hamilton sendromu tanısı konuldu. Solunum fonksiyon testlerinin normal olmasından dolayı kortikosteroid verilmeksizin glutensiz diyet ile takip kararı verildi.

Glutensiz diyet ile 2 ay sonra yapılan kontrollerinde hemoptizi ve nefes darlığı yakınmasının tamamen gerilediği, hemoglobin değerinin normal değere ulaştığı ve YRBT'de saptanan yaygın buzlu cam alanlarının tamamen gerilediği gözlemlendi.



Şekil 1: Değişik kesitlerde görülen YRBT'de her iki akciğerde yaygın yama tarzında buzlu cam opasiteleri ve yer yer mikronodüler infiltrasyon alanları gözlenmektedir.



Şekil 2: Olgunun fiberoptik bronkoskopi ile sağ akciğer üst lob posterior segmentten elde edilen parankim biyopsi preparatlarında A'da prusya mavisile boyanmış hemosiderin yüklü makrofajlar görünürken; B'de akut ve kronik hemorajik alanları

Tartışma

İPH nedeni bilinmeyen sıklıkla çocuklarda görülen nadir bir hastalıktır (3). Olguların %80'ni ilk dekada ortaya çıkarken; %20'si erişkin yaşta başlayabilmektedir (3,4). Belirgin bir cinsiyet farkı yoktur ancak yaş arttıkça erkek predominansı görülmektedir (3). Çoğunlukla hemoptizi, akciğer grafisinde parankimal infiltrasyonlar ve demir eksikliği anemisi ile başvurmaktadırlar (5, 1).

İPH'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın immünolojik bir zemin üzerine oturduğuna dair ilk tanımlama 1954 yılında Steiner tarafından yapılmıştır (6). Ayrıca immüno-supresif tedaviye genellikle iyi yanıt alınması immünolojik mekanizmaların hastalığın patofizyolojisinde rol aldığını düşündürmektedir. Alveolar kapiller endoteli ve/veya alveolar bazal membranındaki yapısal defektler, hastalığın gelişimine yol açıyor görünmektedir (7). Ayrıca alveollerde nötrofil birikimi de tabloya katkıda bulunuyor olabilir. Her ne kadar akciğerlerde immün kompleks depolanması gösterilememişse de bazı olgularda dolaşımda immün kompleks bulunması hastalığın gelişiminde immünolojik bir mekanizmayı düşündürmektedir (8). On yıldan fazla yaşayan olguların yaklaşık % 25'inde otoimmün bir hastalık gelişmesi otoimmün mekanizmaların rol alması olasılığını düşündürmektedir (9). Tam olarak tanımlanamayan immünolojik mekanizmanın tetikle-mesi sonucu oluşan tekrarlayan hemorajiler akciğer dokusunda serbest demirin depolanmasına neden olur. Bu depolanan serbest demir hereditör hemakromatoziste karaciğerin fibrozi-se uğramasına benzer bir mekanizmayla pulmoner fibroze yol açar (10). Histopatolojik olarak hemosiderin yüklü makrofajların görülmesi karakteristiktir. Alveolar duvar kalınlaşmaları ve Tip II pnömosit proliferasyonu genellikle görülür. İlerlemiş olgularda kollajen birikimiyle birlikte interstisyel fibrozis izlenir.ÇH, gluten ve glutenle ilişkili protein alımından sonra hücre-sel ve humo-ral sistem aktivasyonu sonucunda ince bağırsak mukozasın-daki hasarla karakterize bir hastalıktır (11). Belirtileri özellikle çocukluk döneminde ishal ve büyüme geriliği ile karakterizedir. İleri yaşlarda ise gastrointestinal sistem dışı semptomlarla veya daha hafif formlarla karşımıza çıkabilmektedir. Hastalık genel-likle beyaz ırkta daha fazla görülür. 1950'li yıllara kadar ÇH'nın prevalansı yaklaşık 1:4000-1:8000 olarak kabul edilirdi. Ancak serolojik olarak antitransglutaminaz, anti-gliadin ve anti-endomisi-al antikoru ile hastalığın asemptomatik ve latent formlarının ortaya konmasıyla gerçek prevalansın 1:300-1:500 civarında olduğu bildirilmektedir (12). ÇH tanısında antitransglutaminaz IgA antikoru yaklaşık %100'e yakın spesifiteye sahiptir ve büyük oranda tanı koydurucudur (11).

İPH ve ÇH birlikteliği olması Lane-Hamilton sendromu olarak adlandırılmaktadır ve literatürde çok az olgu sunumu vardır (1, 11). Literatürde bu iki hastalığın birlikteliği ilk olarak Bailey ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve diğer bağ dokusu hasta-lıkları ile de birlikte olabileceği göz önüne alınarak immünolojik etyoloji üzerinde durulmuştur (6). Perelman ve arkadaşları İPH ve ÇH birlikteliği üzerine üç hipotez öne sürmüşlerdir; birin-cisi alveolar kapillerin bazal membranında gıda alerjenlerini içeren immünkomplekslerin depolanması, ikincisi alveolar ba-zal membran antijeni ile antiretikülün antikoru arasındaki ilişki,

üçüncüsü çölyak hastalığının potansiyel etyolojik faktörü olan Adenovirüs 12'nin İPH'deki etkisi öne sürülen hipotezlerdir (13). Bizim olgumuzda pulmoner hemosiderozis bulguları dışında herhangi bir gastrointestinal sistem yakınması yoktu. Antitransglutaminaz IgA antikorunun pozitif saptanması üzerine yapılan incebağırsak biyopsisinde ÇH tespit ettik. Bu durumun olgumuzdaki ÇH'nın asemptomatik yada sessiz çölyak olarak adlandırılan klinik formunun olduğunu düşündürmektedir. Literatürde bildirilen İPH-ÇH birlikteliği olgularının yaklaşık %60-70'inde gastrointestinal sistem semptomları saptanmamıştır (2). Genellikle İPH olgularında gastrointestinal sistem bulguları olmasa bile serolojik olarak ÇH'nın araştırılması eğer pozitif çıkarsa ince barsak biyopsisinin yapılması önerilmektedir (14,15). Pulmoner hemosiderozis olguları genelde kortikosteroidlere iyi yanıt vermektedir. Uzun dönemde rekürrens oranlarının yüksek olması nedeni ile kortikosteroidlerin yeterli olmadığı durumlarda diğer immünsüpresif ajanlar da önerilmektedir (16). İPH ve ÇH birlikteliğinde ise tek başına glutensiz diyetin denenebileceğini öneren çalışmalar vardır (1). Ancak bu konuda literatürde kesin bir konsensus yoktur. Bizim olgumuzda ise glutensiz diyetle tam remisyona saptandı. Sonuç olarak sindirim sistemi yakınmaları olmamasına rağmen İPH olgularında serolojik olarak ÇH birlikteliği araştırılmalıdır. Antitransglutaminaz IgA antikor pozitifliği büyük oranda tanı koydurmaktadır. ÇH'nın eşlik ettiği olgularda solunum fonksiyon testleri normal veya normale yakınsa kortikosteroid tedavisinden önce glutensiz diyet ile takip denenebilir. Ancak akciğerde biriken serbest demirin interstisyel fibrozise yol açabileceği hatırlanarak solunum fonksiyonları ve özellikle de karbon monoksit difüzyon testi azalmış olgularda glutensiz diyetle kortikosteroid tedavisinin eklenmesi düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Nishino M, Patrick James L, Connors Jean M. Lane-Hamilton Syndrome. *Radiology* 2010;254(3): 985-988.
2. M. Khemiri, M. Ouederni, F. Khaldi, S. Barsaoui. Screening for celiac disease in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2008) 32, 745—748.
3. Ioachimescu O.C, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary hemosiderosis revisited. *Eur Respir J* 2004;24:162-170.
4. Margon P.G, Tuner Warwick M. Pulmonary hemosiderosis and pulmonary haemorrhage. *Br Dis Chest* 1981;75: 225-242.
5. Ferrari GF, Fioretta JR, Alves AFR, Brandao GS. Idiopathic pulmonary haemosiderosis: case report. *J Pediatr* 2006;76: 149-152.
6. Bailey P, Graden BM, Idiopathic pulmonary haemosiderosis: report of two cases and review of the literature. *Postgraduate Medical Journal* 1979;55: 266-272.
7. Corrin B, Jagusch M, Dewar A, et al. Fine structural changes in idiopathic pulmonary haemosiderosis. *J Pathol* 1987; 153:249.
8. Blanco A, Solís P, Gómez S, et al. C1q-binding immune complexes and other immunological studies in children with pulmonary hemosiderosis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1984; 12:37.
9. Le Clainche L, Le Bourgeois M, Fauroux B, et al. Long-term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:318.
10. Custer G, Balcerzak S, Rinehart J. Human macrophage hemoglobin-iron metabolism in vitro. *Am J Hematol* 1982; 13:23.
11. Erdil A, Ateş Y. Gluten enteropatisinde son gelişmeler. *Güncel gastroenteroloji* 2005 Mart: 18-28.
12. Kabra SK, Bhargava S, Lodha R, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children. *Indian Pediatr* 2007; 44:333.
13. Perelma S, Dupuy C, Bourrillon A. The association of pulmonary hemosiderosis and celiac disease. Apropos of a new case in a child. *Ann Pediatr* 1992;39(3): 185-188.
14. R. Agarwal A. N. Aggarwal D. Gupta. Lane-Hamilton syndrome: simultaneous occurrence of coeliac disease and idiopathic pulmonary haemosiderosis. *Intern Med J.* 2007 Jan;37(1):65-7.
15. Pacheco A, Casanova C, Fogue L, Sueiro A. Long-term clinical follow-up of adult idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac disease. *Chest* 1991;99:1525—6.
16. Bakan DN, Kanmaz D, Özkan G, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Tur Toraks Der* 2008;9: 124-126.