

Tangier Hastalığı-Çölyak Hastalığı Birlikteliği-Olgu Sunumu

Uz. Dr. Pınar KUYUM
Prof. Dr. Yeşim Öztürk

Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Uzmanı, çocuk Metabolizma Hastalıkları Uzmanı
2013

İ.S.

- ▶ 16y E,
- ▶ Boy kısalığı nedeni ile başvurusunda hepatosplenomegali saptanması nedeniyle tarafımıza yönlendirilmiş.

Şikayet:

- ▶ Aktif yakınma yok.

Özgeçmiş:

- ▶ Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış öyküsü mevcut.

Soygeçmiş

- ▶ Anne: 48 yaşında, hepatit C taşıyıcısı, G5P5Y4
- ▶ Baba: 49 yaşında, sağlıklı
- ▶ Akrabalık (+); Kuzen evliliği(+)
- ▶ Kardeşler:
 - 18 yaşında kız kardeş, sağ sağlıklı
 - 14 yaşında erkek kardeş, HSM(+), Çölyak hastalığı(+)
 - 10 yaşında erkek kardeş, sağ sağlıklı
 - 6 aylık kardeş ölümü (hidrosefali)

Fizik muayene

- ▶ VA:35,8kg (-2,52 SDS)
Boy:141 cm (-2,63 SDS)
W/H:%98
- ▶ KC 3 cm palpabl(+)
- ▶ Dalak 3 cm palpabl(+)
- ▶ Dinlemekle apekte 2/6 sistolik üfürüm(+)
- ▶ Diğer sistem muayeneleri olağan

Laboratuvar tetkikleri

Glukoz: 95 mg/dl

T.prot: 8.04 g/dl

Alb: 4.2 g/dl

BUN: 15.9 mg/dl

T. Bil: 1.3 mg/dl

D. Bil: 0.2 mg/dl

Kre: 0.39 mg/dl

AST: 39 U/L

GGT: 26 U/L

ÜA: 1.7 mg/dl

ALT: 29 U/L

ALP: 119 U/L

Na⁺: 138 mmol/L

K⁺: 4.5 mmol/L

Cl⁻: 102 mmol/L

Hgb: 9.9 g/dl

WBC: 4.200/mm³

Plt: 148.000/mm³

PZ: 13.8 sn

aPTZ: 32.9 sn

INR: 0.8

Laboratuvar tetkikleri

Büyüme gelişme geriliği nedeniyle yapılan tetkiklerinde:

- ▶ TFT:Normal
- ▶ Dışkıda yağ/redüktan madde: Negatif/Negatif
- ▶ Çölyak antikoru:
 - Doku transglutaminaz IgA:57(+)
 - Antigliadin IgA(+)
IgG: (+)

Laboratuvar tetkikleri

Hepatosplenomegali nedeniyle yapılan tetkiklerinde:

- ▶ Çölyak antikorları:
Doku transglutaminaz IgA:57(+)
Antigliadin IgA(+) IgG: (+)
- ▶ TORCH Serolojisi: Negatif
- ▶ Hepatit Serolojisi: Negatif
- ▶ Salmonella Serolojisi:Negatif
- ▶ Brucella Serolojisi:Negatif
- ▶ Kala azar Serolojisi:Negatif

Laboratuvar tetkikleri

Hepatosplenomegali nedeniyle yapılan tetkiklerinde:

- ▶ Alfa 1 antitripsin:Normal
- ▶ Seruloplazmin:Normal
- ▶ Tandem MS:Normal
- ▶ Kan-İdrar aminoasitleri:Normal
- ▶ İdrar organik asitleri:Normal
- ▶ Kemik iliği aspirasyonu:**Depo hücresi??**
- ▶ EKO: **1.° Mitral yetmezlik**

Laboratuvar tetkikleri

Hepatosplenomegali nedeniyle yapılan metabolik tetkiklerinde:

▶ Nieman Pick A-B gen mutasyonu: Negatif saptandı.

▶ **Lökosit İçi Lizozomal Enzim Aktivitesi**

Glukoserebrozidaz (Gaucher): 7.46 (Normal)

Sfingomyelinaz (Niemann Pick Tip A-B): 4.61 (Normal)

Laboratuvar tetkikleri

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu geçirme öyküsü nedeniyle yapılan

- ▶ Ter testi: 66 / 31
- ▶ CFTR gen mutasyonu: Negatif

Radyoloji

Abdomen–pelvik USG:

- ▶ **Karaciğer tvu:147 mm ile yaş grubuna göre artmış boyutlarda, düzgün konturludur.** Parankim ekojenitesi homojen ve normaldir. Fokal yer kaplayıcı oluşum saptanmamıştır.
- ▶ Safra kesesi duvar kalınlığı ve transvers çapı normaldir. Taş saptanmamıştır. İntra–ekstrahepatik safra yolları olağandır.
- ▶ **Dalak tvu:200 mm ile yaş grubuna göre artmış boyutlarda, homojen olarak izlenmektedir.**

Portal Sistem Doppler USG: Normal

Endoskopi:17/07/13

- ▶ Çölyak antikorlarının pozitifliği nedeniyle endoskopi yapıldı.

- ▶ **Patoloji:**

- ▶ 1- Duodenum 2.kısım

**ÇÖLİAK HASTALIĞI İLE UYUMLU BULGULAR (MARSH TİP 3C) ,
DUODENUM, ENDOSKOPIK BİYOPSİ**

- ▶ Ek inceleme sonucu: PAS boyamasında epitelyal anomali izlenmedi
- ▶ Ek inceleme sonucu: Masson boyamasında Giardia izlenmedi.
- ▶ Ek inceleme sonucu: CD3 boyasında intraepitelyal lenfositosis var.

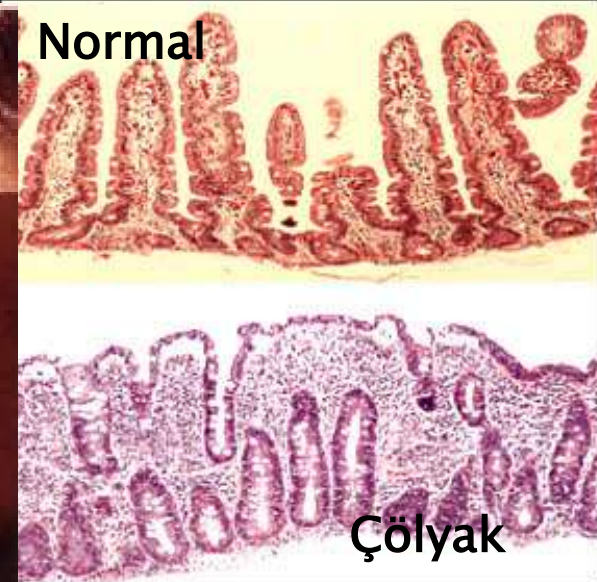
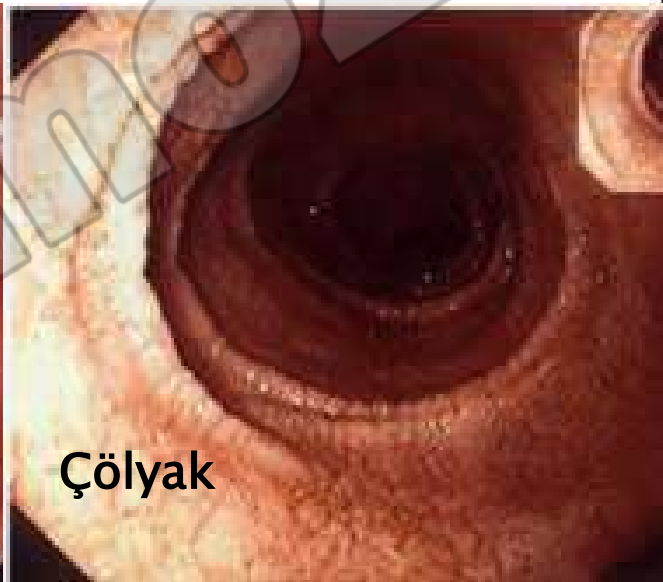
- ▶ 2-Bulbus

**ÇÖLİAK HASTALIĞI İLE UYUMLU BULGULAR (MARSH TİP 3C),
BÜLBUS, ENDOSKOPIK BİYOPSİ**

- ▶ Ek inceleme sonucu: PAS boyamasında epitelyal anomali izlenmedi
- ▶ Ek inceleme sonucu: Masson boyamasında Giardia izlenmedi.
- ▶ Ek inceleme sonucu: CD3 boyasında intraepitelyal lenfositosis var..

İzlem:

- ▶ Çölyak hastalığı tanısı alan hastaya glutensiz diyet başlandı.



İzlem:

- ▶ İzlemede hastanın yapılan tetkiklerinde

Lipid profili:

Trigliserid:91 mg/dL

T.kolesterol:37 mg/dL

LDL:43 mg/dL

HDL:<2 mg/dL

İzlem:

HDL düşük olması nedeniyle istenilen

- ▶ Apolipoprotein B: Normal
- ▶ Apolipoprotein A: <3 mg/dL

Hastadaki Patolojik Bulgular:

- ▶ Büyüme gelişme geriliği
- ▶ Hepatosplenomegali
- ▶ **Sarı-turuncu tonsiller**
- ▶ Çölyak hastalığı
- ▶ Pansitopeni
- ▶ HDL düşüklüđü
- ▶ Apolipoprotein A düşüklüđü

Sarı-turuncu tonsiller



??????

- ▶ Bu bulgularla ön planda hastada **Tangier hastalığı** düşünöldü.
- ▶ ABCA1 gen mutasyon analizi için kan örneği yurt dışındaki merkeze gönderildi.

ABCA1 gen mutasyonu

Exon / Intron	Nucleotide change	state	Codon	Amino acid change
EX 2	-76 from ATG, GGG>GG	homo.		
EX 2	- 18 from ATG, C>G	homo.		
IVS2	IVS2-50 T>C	homo.		
EX 4	c.164 A>G	homo.	CAT>CGT	His55Arg
EX 8	c.765 C>T	homo.	GCC>GCT	Ala255Ala
IVS32	IVS32+30 G>T	homo.		
IVS40	IVS40-130 G>C	homo.		
IVS41	IVS41+146 C>T	homo.		
EX 44	c.5921 G>A	homo.	AGA>AAA	Arg1974Lys
IVS48	IVS48+86 C>A	homo.		
3'UTR	3'UTR+39 G>A	homo.		

Tangier Hastalığı

- ▶ Dokulardaki kolesterolün HDL partikülüne aktarılamaması sonucu;

Karaciğer

Dalak

Kemik iliği

İntestinal epitel

Fibroblastlar ve nöronlarda

Köpük hücreleri oluşur

Kolesterol esterleri birikir

Tangier Hastalığı

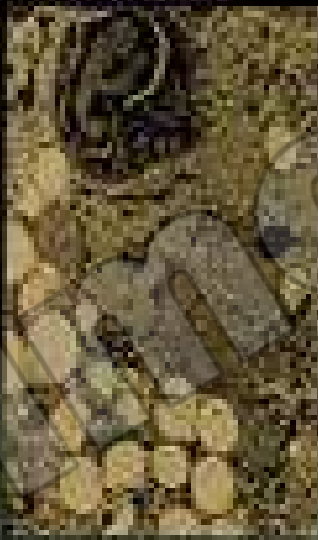
Histologic Findings in Tangier Disease

A. Testis



x 8,100

B. Bone marrow



x 11,500

C. Nerve



x 5,000

D. Smooth muscle cell



x 12,500

Tangier Hastalığı

▶ OR

Heterozigot:

- ▶ Klinik bulgu yok / plazma HDL-C %50 ↓

Homozigot:

- ▶ Çocukluk döneminde başlayan bulgular
- ▶ <100 vaka tanımlanmış

Tangier Hastalığı

Laboratuvar

- ▶ **Plazma**
 - LDL ↓
 - HDL-C ↓↓↓ / Ø (<10 mg/dL)
 - TG N / ↑ (300–400 mg/dL)
 - Apo A-I ↓
- ▶ **Trombositopeni (30 000–120 000/mm³) (%93)**
- ▶ **Hemolitik anemi (erit membranı C ↓, fosfatidil kolin ↑)**
- ▶ **Periferik yaymada stomatositler (%60)**

Tangier Hastalığı

Klinik

- ▶ Lobule, sarı-turuncu tonsiller
- ▶ Hepatosplenomegali
- ▶ Erken yaşta koroner arter hastalığı
- ▶ Nörolojik bulgular
 - Periferal nöropati
 - Motor zayıflık
 - Pitozis
 - Oküler motor palsi
 - Kas atrofisi
 - Azalmış derin tendon refleksleri



Tangier Hastalığı

Tedavi

- ▶ Etkin tedavi yok
- ▶ Düşük yağ içerikli beslenme
- ▶ Kolesterol ester transport protein inhibitörleri





Tangier Adası,
Virjinya, ABD

TEŞEKKÜRLER