

Klinik Araştırma

İdiopatik Epilepsili Çocuklarda Çölyak Hastalığı Sıklığı

Derya ALTAY^{1,a}, Hatice Gamze POYRAZOĞLU², Yaşar DOĞAN¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çölyak hastalığının gastrointestinal sistem dışı bulgularından biri de epilepsidir. Bu çalışmada idiyopatik epilepsi nedeniyle araştırılan çocuklarda çölyak hastalığı sıklığının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde Haziran 2016 ile Mart 2017 tarihleri arasında idiyopatik epilepsi tanısı alan çocuk hastalar çalışmaya alındı. Tüm hastaların serum anti doku-transglutaminaz IgA ve IgA düzeylerine bakıldı, pozitiflik saptanması durumunda duodenal biyopsi ile çölyak hastalığı tanısı kesinleştirildi.

Bulgular: Toplam 109 epileptik hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 8.61±4.67 yıl olup 57'si (%52.3) erkek cinsiyet idi. Bütün olguların serum IgA düzeyleri normal sınırlarda idi. Serum anti doku-transglutaminaz IgA pozitifliği sadece bir olguda (%0.91) saptandı ve duodenal biyopsi sonucu Marsh 3b idi.

Sonuç: İdiopatik epilepsi tanısı konulan çocuklar çölyak hastalığı semptomları açısından sorgulanmalı, gerekirse tarama yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Çölyak Hastalığı, Epilepsi, Serum Anti Doku-Transglutaminaz Antikoru.

ABSTRACT

Frequency of Celiac Disease in Children with Idiopathic Epilepsy

Objective: One of the extra-intestinal findings of celiac disease is epilepsy. In this study, it was aimed to determine the prevalence of celiac disease in children investigated for idiopathic epilepsy.

Material and Method: In this study, pediatric patients with a complaint of seizure who admitted to the Pediatric Neurology Department of Fırat University Hospital were included between June 2016 and March 2017. Serum anti tissue-transglutaminase IgA and IgA levels were measured in all patients, diagnosis of celiac disease was confirmed by duodenal biopsy if anti tissue-transglutaminase IgA positivity was detected.

Results: A total of 109 epileptic patients were included in this study. Mean age of the patients were 8.61±4.67 years and 57 (52.3%) patients were male gender. All cases had normal serum IgA levels. Serum antitissue-transglutaminase IgA positivity was detected in only one case (0.91%) and the duodenal biopsy of this patient was Marsh 3b.

Conclusion: Patients diagnosed with idiopathic epilepsy should be questioned for celiac disease symptoms and screened if necessary.

Keywords: Celiac Disease, Epilepsy, Serum Anti Tissue-Transglutaminase Antibody.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Altay D, Poyrazoğlu HG, Doğan Y. İdiopatik Epilepsili Çocuklarda Çölyak Hastalığı Sıklığı. Fırat Tıp Dergisi 2020; 25 (1): 1-4.

How to cite this article: Altay D, Poyrazoglu HG, Dogan Y. Frequency of Celiac Disease in Children with Idiopathic Epilepsy. Fırat Med J 2020; 25 (1): 1-4.

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde arpa, buğday ve çavdarda bulunan glutene karşı intolerans sonucu gelişen kronik, otoimmün bir enteropati olup ömür boyu glutensiz beslenmeyi gerektirir. Dünyada ÇH sıklığı %0.05-0.1 olarak bildirilmiştir (1). Ülkemizde ÇH sıklığı, 2-18 yaş grubundaki 1000 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada %0.9, 7-18 yaş grubundaki 20190 sağlıklı çocukta yapılan bir başka çalışmada ise %0.47 olarak saptanmıştır (2, 3). ÇH, özellikle küçük yaş grubunda abdominal distansiyon, kronik ishal, büyüme geriliği, iştahsızlık, irritabilite gibi klasik bulgularla karşımıza çıkarken, daha büyük çocuklarda ise artrit, aftöz stomatit, konstipasyon, diş bozuklukları, dermatitis herpetiformis, demir eksikliği anemisi, pubertede gecikme, hepatit, nörolojik bozukluklar gibi klasik olmayan bulgularla kendini gösterir (4). Çölyak hastalığının nörolojik bulguları arasında

epilepsi, periferik nöropati, baş ağrısı, mental retardasyon, bipolar bozukluklar, myelopati, hipotoni, gelişimsel gerilik, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile tikler yer alır (5).

Epilepsi tanısı için Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) kriterleri kullanılmaktadır (6). Bu kriterlere göre etiyoloji değerlendirildiğinde altta yatan nedenin tespit edilemediği hastalar idiyopatik epilepsi tanısı gelişmekte olan ülkelerde 3.6-44/1000 oranında görülmektedir (7). Ülkemizden Canpolat ve ark. (8) okula giden 7-17 yaş grubu çocuklarda epilepsi prevalansını 6/1000 olarak saptamışlardır. Çölyak hastalarında epilepsi prevalansı % 1.2-5 oranında bildirilirken, epilepsili hastalarda çölyak hastalığı prevalansı ise %3-6 oranında bildirilmiştir (9-11). Önemli bir sağlık problemi olan epilepsilerin sık görülmeyen nedenleri arasında ÇH da yer almaktadır. Bu çalışmada idiyopatik epilepsi nedeniyle takip edilen çocuk hastalarda ÇH

^aYazışma Adresi: Derya ALTAY, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0424 233 3555

Geliş Tarihi/Received: 01.08.2018

e-mail: dr.deryaaltay@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 16.05.2019

sıklığının belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne Haziran 2016 ile Mart 2017 tarihleri arasında nöbet geçirme yakınmasıyla başvuran, yapılan değerlendirme sonucunda uluslararası epilepsi sınıflandırma kriterlerine göre idiopatik epilepsi tanısı alan çocuk hastalar çalışmaya alındı. Serebral malformasyon, metabolik bozukluk, kafa travması, hipoksik iskemik hasar, nörodejeneratif ve nörometabolik hastalıkları, serebral palsi gibi nöbet oluşumuna zemin hazırlayan rahatsızlığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Olgulara ÇH tanısı Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu tanı kriterlerine (12) göre konuldu. Çalışmaya alınan olguların serum IgA ve anti doku-transglutaminaz (tTG) IgA düzeyi çalışıldı. tTG-IgA değeri normalin üzerinde olan hastalara üst gastrointestinal endoskopik değerlendirme (Olympus Evis Lucera CLV-260SL) yapıldı. Alınan duodenal biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesinde Marsh skoru 2 ve üzerinde olan olgulara ÇH tanısı konuldu.

Çalışmamız Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul tarafından onaylandı (10.05.2016/09/09).

Veriler, SPSS 22.0 Windows istatistik programı kullanılarak kaydedildi ve tanımlayıcı istatistik yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya idiopatik konvulzyon/epilepsi nedeniyle Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne getirilen 57'si (%52.3) erkek toplam 109 çocuk hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 8.61 ± 4.67 yıl (16 ay-17 yıl) idi. Hastaların ağırlık ve boy SDS'leri ortalama değerler arasında (-2 ile +2) olup çölyak hastalığı açısından semptomatik değillerdi. Hastaların 6'sı (%5.5) kompleks parsiyel epilepsi, 7'si (%6.4) üçlü antiepileptik ilaç kullanan dirençli epilepsi, geri kalanı (%88.1) generalize epilepsi tanısı ile takipte idi.

Çalışmaya alınan olgulardan sadece bir hastaya (%0.91) ÇH tanısı konuldu. Tanı alan olgumuz 2.5 yaşında kız hasta olup idiopatik epilepsi tanısıyla izlenmekte ve antiepileptik ilaç olarak fenobarbital kullanılmakta idi. Konvulzyonları fenobarbital ile kontrol altında idi. EEG'de keskin diken dalgalar mevcut idi. Kranial MR görüntüsü normal idi. Olgunun hikayesinden zaman zaman karın ağrısı olduğu öğrenildi. Fizik muayenede ağırlığı 11.5 kg (z skoru: -1.43), boyu 87 cm (z skoru: -0.82), baya göre ağırlık %95 idi. Olgunun hemogram ve biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda idi. tTG-IgA >100 U/ml (n : <18 U/ml) olarak saptandı ve üst gastrointestinal endoskopik değerlendirme sonucunda duodenum mukozasında düzleşme ve pilillerde taraklanma görüldü ve alınan duodenal biyopsilerin histopatolojik incelenmesi ile Marsh

skor 3b ile uyumlu olması nedeniyle ÇH tanısı konuldu ve glutensiz diyet başlanarak takibe alındı.

TARTIŞMA

Nörolojik bozukluklar, ÇH'nın gastrointestinal sistem dışındaki bulguları arasındadır. Konvulzyon veya epilepsi gibi yakınmaları olan çocuklar öncelikle çocuk nöroloji polikliniklerine gitmektedir ve ilk planda santal sinir sistemi ile ilgili bir patoloji varlığı açısından araştırılmaktadırlar. Sistemik bir hastalık olan ÇH'nın laboratuvar testlerinden olan tTG-IgA testi, ancak hekimin ön tanıları arasında ise epilepsili çocuklarda bakılıp tanısı açısından çocuk gastroenteroloji uzmanlarına yönlendirilebilmektedir. Epileptik hastalarda ÇH prevalansını değerlendiren farklı çalışmalarda %0.8 ile %8.1 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (13-16). İdiopatik epilepsili çocuklarda ÇH prevalansı ile ilgili olarak ülkemizde yapılan çalışmalarda Dalgıç ve ark. (17) %1.17, Ertekin ve ark. (18) %9.1, Isıkay ve ark. (19) %0.9 oranında prevalans bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda hastaların serum tTG-IgA düzeyleri bakılarak ve biyopsi ile kanıtlanmış tanıları mevcut idi. Bununla birlikte Ertekin ve ark. (18) Erzurum ilinde yaptıkları çalışmalarında yüksek prevalans oranlarını epileptik çocuklarda sessiz ÇH prevalansındaki artış ile ilişkilendirdiklerini belirtmişler ve epileptik çocukların ÇH açısından taranması gerektiğini vurgulamışlardır. Çalışmamız Elazığ ilinde yer alan üniversite hastanesindeki çocuklarla yapıldı. Her iki şehir de Doğu Anadolu Bölgesi sınırları içerisinde yer almakta ve çalışmada kullanılan test ve tanı yöntemi de aynı olmakla birlikte farklı sonuçlar elde edildi. Çalışmamızda epileptik çocuklarda ÇH prevalansı %0.91 oranında bulundu ve bu sonuç ülkemizden Dalgıç ve ark. (17) ile Isıkay ve ark.'nın (19) sonuçlarına yakın idi. Ertekin ve ark.'nın (18) çalışmasında elde ettikleri sonuç ile çalışmamız arasındaki büyük farkın nedeni anlaşılmadı.

Çölyak hastalığı ve nörolojik bozukluk arasındaki ilişki 50 yılı aşkın bir zamandır bilinmesine rağmen hangi mekanizma ile geliştiği hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Genetik yatkınlık ile birlikte gluten nörotoksitesi, doku transglutaminaza özellikle de doku transglutaminaz-6 izoenzime karşı oluşan humoral ve hücrel immün cevabın patogeneze etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca ÇH'nda malnutrisyon ve malabsorbsiyona eşlik eden nutrisyonel eksikliklerin epilepsi ve diğer nörolojik bozuklukların gelişimine katkısı olduğu üzerinde durulmaktadır (20).

Çölyak hastalığının tanısında kullanılan tTG-IgA testi, ELISA ile yapılmakta olup %98 sensitivite ve spesifiteye sahiptir (21). Hastada olası selektif IgA eksikliğini belirleyebilmek için aynı anda serum IgA düzeyi de bakılarak yanlış-negatif ÇH tanısının önüne geçilmiş olur. Selektif IgA eksikliği varlığında tTG-IgA testi negatif olarak sonuçlanacaktır. Beraberinde serum IgA düzeyi bakılmadığı zaman ÇH tanısı kolaylıkla gözden kaçırılabilir. Selektif IgA eksikliği en sık görülen pri-

mer immün yetmezlik olup ülkemizden Baştürk ve ark.nın (22) çalışmasında sağlıklı okul çağı çocuklarında %0.52 oranında selektif IgA eksikliği bildirilmiştir. ÇH olan kişilerde selektif IgA eksikliği %2 oranında rapor edilmiştir (23). Selektif IgA eksikliği olan kişilerde ÇH taraması serum doku transglutaminaz IgG düzeyleri bakılarak yapılır. Çalışmamızda yer alan hastaların tamamında tTG-IgA ile birlikte serum IgA düzeyleri de bakıldı ve hiçbirisinde IgA eksikliği saptanmadı.

Çölyak hastalığında gelişen enteropatinin histolojik özellikleri farklı düzeylerde. Duodenumdan alınan biyopsilerin patoloji raporlarında intraepitelyal lenfosit miktarı, villus atrofi, kript hiperplazisi belirtilir ve bunlara karşılık gelen Marsh skoru verilir. Marsh skoru 2 ve üzerinde ise ÇH tanısı kesinleşir (12). Olgumuzun Marsh skoru, 3b olup subtotal villus atrofi anlamına gelmekte idi. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu'nun ÇH tanısı ile ilgili klavuzuna göre semptomatik hastalarda serum tTG-IgA düzeyi normalin 10 katından daha yüksek olması ve beraberinde endomisyal antikorların pozitifliği ile HLA DQ2 ve/veya DQ8 pozitifliği durumunda duodenal biyopsi yapmadan ÇH tanısı konulabileceği belirtilmektedir (12). Buz dağı modeline benzeten ÇH'nda semptomatik olgular buz dağına sadece görünen kısmı olup, geriye kalan çoğunluğu asemptomatik olgular

oluşturmaktadır. Bu nedenle biyopsi yapmadan tanı konulabilecek grup toplam hastaların küçük bir bölümünü içermektedir, ayrıca ömür boyu glutensiz diyet gerektiren hastalığın tanısı için de biyopsinin vazgeçilmez olduğu düşüncesindeyiz.

Epileptik hastalarda karın ağrısı, kabızlık veya ishal gibi gastrointestinal semptomlar ile büyüme geriliği, kilo kaybı gibi malabsorbsiyonu düşündüren bulgular varlığında mutlaka ÇH açısından değerlendirmeleri yapılmalıdır. Ayrıca ÇH tanısı geciken epilepsili çocuklarda antikonvulzan ilaçların da malabsorbsiyonu sonucunda epilepsi ataklarının kontrolü zorlaşacaktır. Çalışmalarda glutensiz diyetin tedaviye dirençli epilepsi olgularında yararlı olduğu belirtilmektedir (24, 25). Çalışmamızda ÇH tanısı alan olgumuza glutensiz diyet başlandı ancak fenobarbital ile nöbetleri kontrol altında olduğu için glutensiz diyetin epilepsiye etkisi hakkında fikir sahibi olunamadı.

Sonuç olarak, bu çalışmada idiopatik epilepsili hastaların %0.91'inde ÇH saptandı. Epilepsi nedeniyle araştırılan çocuklarda ÇH'nın akılda tutulması ve tanıya götüreceği yolda serum tTG-IgA ve IgA düzeylerinin birlikte bakılması önemlidir. Her ne kadar epileptik atağın aydınlatılması için nörolojik muayene ve tetkiklere yoğunlaşılsa da hastalar gastrointestinal yakınmaların varlığı açısından da sorgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219-31.
2. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 14-21.
3. Dalgıç B, Sarı S, Basturk A et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1512-7.
4. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128: 68-73.
5. Lerner A, Makhoul BF, Eliakim R. Neurological manifestations of celiac disease in children and adults. *Eur Neurol J* 2012; 4: 15-20.
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-21.
7. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord* 2015; 17: 117-23.
8. Canpolat M, Kumandas S, Poyrazoğlu HG, Gumus H, Elmali F, Per H. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in Kayseri City Center, an urban area in Central Anatolia, Turkey. *Seizure* 2014; 23: 708-16.

9. Fois A, Vaskotto M, Di Bartolo RM, Di Marco V. Celiac disease and epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 1994; 10: 450-4.
10. Chapman RWG, Laidlow JM, Colin-Jones D, Eade OE, Smitj CL. Increased prevalence of epilepsy in coeliac disease. *Br Med J* 1978; 2: 250-1.
11. Magaouda A, Dalla Bernardina B, De Marco P et al. Bilateral occipital calcification, epilepsy and celiac disease: clinical and neuro imaging features of a new syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 885-9.
12. Husby S, Koletzko S, Szabo-Korponay R et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-60.
13. Pratesi R, Gandolfi L, Martins RC, Tauil PL, Nobrega YK, Teixeira WA. Is the prevalence of celiac disease increased among epileptic patients? *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 330-4.
14. Emami MH, Taheri H, Kohestani S et al. How frequent is celiac disease among epileptic patients? *J Gastrointestin Liver Dis* 2008; 17: 379-82.
15. Djuric' Z, Nagorni A, Jovic'-Jakubi B et al. Celiac disease prevalence in epileptic children from Serbia. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 247-50.
16. Essid M, Trabelsi K, Jerbi E et al. Villous atrophy and idiopathic epilepsy. *Tunis Med* 2003; 81: 270-2.
17. Dalgıç B, Dursun I, Serdaroglu A, Dursun A. Latent and potential celiac disease in epileptic Turkish children. *J Child Neurol* 2006; 21: 6-7.
18. Ertekin V, Selimoglu MA, Tan H, Konak M. Prevalence of celiac disease in a sample of Turkish children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 380-1.
19. Isıkay S, Hızlı S, Yılmaz K. Prevalence of celiac disease in Turkish children with idiopathic epilepsy. *Iran J Pediatr* 2014; 24: 280-4.
20. Vincent A, Crino PB. Systemic and neurologic autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 12-7.
21. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520-4.
22. Basturk B, Sarı S, Aral A, Dalgıç B. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 364-8.
23. Chow MA, Lebowhl B, Reilly NR, Green PHR. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 850-4.
24. Bashiri H, Afshari D, Babaei N, Ghadami MR. Celiac disease and epilepsy: the effect of gluten-free diet on seizure control. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25: 751-4.
25. Hernandez MA, Colina G, Ortigosa L. Epilepsy, cerebral calcifications and clinical or subclinical coeliac disease. Course and follow up with gluten-free diet. *Seizure* 1998; 7: 49-54.

Derya ALTAY	0000-0002-7415-1595
Hatice Gamze POYRAZOĞLU	0000-0002-6733-4836
Yaşar DOĞAN	0000-0001-9738-9611