

Coeliakia és splenopulpoma együttes előfordulása anaemia háttérében

Mekkel Gabriella, Barta Zsolt, Kovács Judit, Tóth László, Buris László, Ress Zsuzsa, Gergely Lajos, Zeher Margit

BEVEZETÉS – A coeliakia a duodenum és a jejunum boholydestrukcióval járó gyulladásos betegsége. A következményesen kialakuló felszívódási zavar számtalan élettani folyamatot érint, az egyik leggyakrabban észlelt eltérés a vas-, illetve folsavhiányos anaemia. Ez a típusú anaemia diéta mellett, a nyálkahártya regenerálódásával párhuzamosan, szubsztitúció nélkül is rendeződik.

ESETISMERTETÉS – Jelen tanulmányban a szerzők olyan beteg esetét ismertetik, akinél az anaemia háttérében coeliakia igazolódott, de a vérkép, illetve a vasanyagcsere a gluténmentes diéta és a vaspótlás ellenére sem rendeződött. A további részletes vizsgálatok ritka kórképre, jóindulatú lépdeganatra derítettek fényt, amely szintén okozhat vérszegénységet.

KÖVETKEZTETÉS – Az eset kapcsán a szerzők röviden összefoglalják a gluténszenzitív enteropathia és a splenopulpoma ismeretanyagát, és felhívják a figyelmet a coeliakiaszűrés hasznosságára, valamint a splenectomia szükségességére hasonló esetekben.

CELIAC DISEASE AND SPLENOPULPOMA IN THE BACKGROUND OF ANE

INTRODUCTION – Celiac disease causes inflammation with villus destruction in the duodenal and jejunal regions. The consequent secondary malabsorption affects many physiological processes adversely causing iron/folate deficiency type anaemia most frequently. This type of anaemia can disappear with the regeneration of the mucosa by gluten-free diet without any substitution.

CASE REPORT – Authors report a case of a patient suffering from iron deficiency anaemia caused by celiac disease. The anaemia did not cease by dietary restrictions and iron supplementation and repeated examinations verified a rare benign tumor of the spleen which can cause anaemia as well.

CONCLUSION – In connection with this case, the authors summarise the common knowledge of celiac disease and splenopulpoma calling the attention to the benefits of screening celiac disease and the necessity of splenectomy in similar cases.

coeliakia, anaemia, splenopulpoma

celiac disease, anemia, splenopulpoma

dr. Mekkel Gabriella (levelező szerző/correspondent), dr. Barta Zsolt, dr. Ress Zsuzsa, dr. Gergely Lajos, dr. Zeher Margit: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségügyi Centrum, Belgyógyászati Intézet, III. Sz. Belgyógyászati Klinika/Debrecen University, Health and Medical Science Centre, Institute for Internal Medicine, 3rd Department of Internal Medicine; H-4004 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: ella@iiiibel.dote.hu
 dr. Kovács Judit, dr. Tóth László: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségügyi Centrum, Patológiai Intézet/Debrecen University, Health and Medical Science Centre, Institute for Pathology, Debrecen
 dr. Buris László: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségügyi Centrum, II. Sz. Sebészeti Klinika/Debrecen University, Health and Medical Science Centre, 2nd Department of Surgery, Debrecen

Érkezett: 2004. november 27. Elfogadva: 2005. február 2.

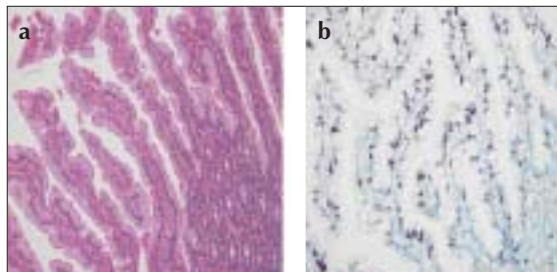
A coeliakia gyakran előforduló, immunmechanizmuson alapuló bélbetegség. A felnőtt coeliakiás betegek döntő többsége tünetmentes, a leggyakrabban megfigyelt tünet a többnyire vas-, illetve folsavhiányos anaemia. A terápiarezisztens vashiány hátterében körülbelül 5%-ban lisztérzékenység áll. A lépben előforduló benignus tumorok ritkák, általában tünetmentesek, ritkán anaemiára utaló laboratóriumi eltérésekkel járnak. Esetünkben a kezelésre nem reagáló vashiányos vérszegénység az együttesen meglévő coeliakia és benignus lépdagadat következményeként alakult ki. Az irodalomban e két kórkép társulásáról mindeddig nem történt említés.

Esetismertetés

A jelenleg 27 éves nőbeteg gyengeség, fáradékonyság miatt 2000 júliusában jelentkezett orvosnál. Laboratóriumi vizsgálatokkal a gyulladásos paraméterek [vörösvértest-süllyedés (We): 62 mm/h, C-reaktív protein (CRP): 45 mg/l] mellett microcyter, hipokróm anaemiára utaló értékeket [szérumhemoglobinszint (Hb): 102 g/l, a vörösvértestek átlagos térfogata (MCV): 74 fl, átlagos vörösvértest-Hb-tartalom (MCH): 22,5 pg, átlagos vörösvértest-Hb-koncentráció (MCHC): 304 g/l] találtunk, amely normális ferritinszint mellett (50,2 µg/l), vashiány következményeként alakult ki [szérumvaszint (Fe): 5,0 µmol/l, szérumtranszferrinszint (TRF): 2,83 g/l, transzferrinszaturáció (TRFS): 5,94%, szolúbilis transzferrinreceptor (sTRFR): 2,77 mg/l]. A részletes góckutatás negatív eredménnyel zárult, okkult vérzést nem sikerült kimutatni, ezért orális vaspótlást kezdtünk. E mellett a terápia mellett sem a vérkép (Hgb: 101–107 g/l, MCV: 74–80 fl, MCH: 22,5–24 pg, MCHC: 292–308 g/l), sem a vasháztartásra utaló értékek (Fe: 3,3–5,0 µmol/l, TRFS: 5,23–8,8%) nem változtak lényegesen. Az orális vaspótlás eredménytelensége elégtelen vasfelszívódást valószínűsített, ezért intravénás adagolásra tértünk át. Az anaemia ezzel a terápiával szemben is rezisztensnek bizonyult, emiatt újabb részletes kivizsgálás mellett döntöttünk, amelynek részeként immunszerezológiai módszereket is alkalmaztunk. Ezek segítségével IgA típusú antiigliadinantitest-pozitivitást igazoltunk, aminek alapján coeliakia lehetősége merült fel. Hasi ultrahangvizsgálattal nem észleltünk parenchymás szerveket érintő eltérést. A jejunoscopia során látott, makroszkóposan sorvadt jejunum-nyálkahártyából szövettani mintavétel történt. A hisztológiai vizsgálattal gluténszenzitív enteropathiát (Marsh-féle I. stádium) igazoltunk (1. ábra). Szigorú gluténmentes diéta mellett a vaspótlást per os alkalmaztuk. A gluténmentes diéta hatására a vérkép (Hgb: 106–117 g/l) és a vasanyagcsere-paraméterek (Fe: 5–6,6 µmol/l) javultak, de a gyulladásra utaló markerek (We: 45–70 mm/h, CRP: >50 mg/l) nem változtak. Ismételt hasi ultrahangvizsgálattal splenomegaliát állapítottunk meg, a lépben echoszegény, inhomogén terimét lehetett kimutatni, erről kontrasztanyag hasi CT-felvétel is ké-

1. ÁBRA

Gluténszenzitív enteropathia szövettani képe a beteg anyagából. a) A kép bal oldalán normális boholystruktúra látható (hematoxilin-eozin festés, 200-szoros nagyítás), nincs boholyatropia, nincs crypta hyperplasia. b) A jobb oldali képen megnövekedett számú intraepithelialis lymphocyták látható (CD3-reakció)



2. ÁBRA

Kontrasztanyag hasi CT-felvétel. A lép megnagyobbodott, felső pólusa kiszélesedett, abban egy, a környezetétől elkülönülő, hipodenz terime látható, benne hálszerű vonalszerű meszesedések

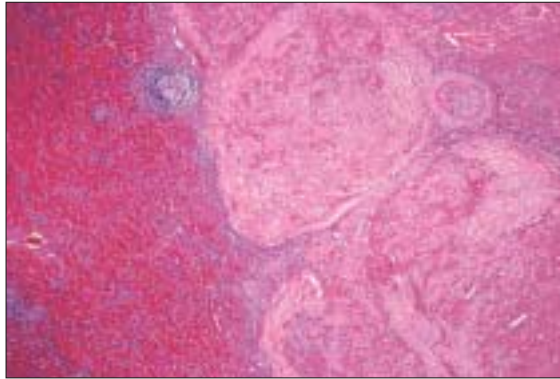


szült. A képen a lép felső pólusában egy, a környezetétől elkülönülő, kontrasztanyagot kevésbé halmozó, lymphomára gyanús térfoglaló elváltozás látszott (2. ábra). A perifériás vérben vizsgált CD-panel (cluster differentiation – sejtfelszíni markerek) nem utalt malignus hematológiai kórképre, perifériás lymphadenomegaliát nem észleltünk. Tekintettel a felmerülő malignitásra, terápiás és diagnosztikus céllal splenectomia történt. A műtét során egy 501 grammos, 22×15×10 cm nagyságú lépet távolítottak el, amelyben a CT által leírt, szürkésfehér színű szövetszaporulat volt látható. A szövettani feldolgozás eredményeként (hematoxilin-eozin festés és immunhisztokémiai vizsgálatok) spleno-

A felnőtt coeliakiás betegek döntő többsége tünetmentes, a leggyakrabban megfigyelt tünet a többnyire vas-, illetve folsavhiányos anaemia.

3. ÁBRA

Splenopulpoma mikroszkópos képe a beteg anyagából. A lép állományában érdús mesenchymalis sejtprolifерáció látható histiocytákkal (hematoxilin-eozin festés)



4. ÁBRA

Splenopulpoma mikroszkópos képe a beteg anyagából (CD34-festés). A CD34-reakció a leginkább jellegzetes sinusoidalis eredetű érendothelt tünteti fel



pulpomát véleményeztünk (3., 4. ábra). A splenectomia óta (2003. november) a beteg tartja a diétát, ami mellett panaszmentes, és vérvizsgálata alapján (Hb: 128–133 g/l, Fe: 9,7–11,1 $\mu\text{mol/l}$) nem szorul vaspótlásra.

Megbeszélés

A lisztérzékenység (coeliakia, gluténszenzitív enteropathia – GSE) immunmechanizmuson alapuló vékonybélbetegség, amelynek kialakulásához a genetikai hajlam (HLA-DQ2 és HLA-DQ8) mellett környezeti tényezők jelenléte (a gluténmolekula gliadinkomponense) is szükséges. Az interakció során a vékonybél nyálkahártyáján kialakuló T-sejt-aktiváció citokintermelődést és következményes plazmasejt-aktivációt provokál, és a folyamat végén gliadin, szöveti transzzglutamináz és endomysium ellenes antitestek termelődnek. A létrejövő gyulladós folyamat a nyálkahártya károsodásához, és a károsodás mértékével arányosan felszívási zavarokhoz vezet.

1. TÁBLÁZAT

A Marsh-féle stádiumbeosztás

Stádium	Jellemzők
I.	az intraepithelialis lymphocyták száma emelkedett (több mint 40/100 000 enterocyta)
II.	normális villusszerkezet, de az intraepithelialis lymphocyták száma emelkedett és crypta hyperplasia figyelhető meg
III.	villusatrophia

A coeliakia gyakorisága Nyugat-Európában 1:300 (1, 2). A felnőtt coeliakiás betegek döntő többsége tünetmentes. A leggyakrabban előforduló tünetek közé tartozik az anaemia (10–18%), a fáradékonyság (20%), a malabsorptio, illetve a béltünetek (43%). Számos egyéb – így hepatikus (transzaminitis), neurológiai (neuropathia), pszichiátriai (depresszió), endokrin (1-es típusú diabetes mellitus), bőrgyógyászati (Duhring-kór) – tünet is előfordulhat (3).

Betegünk esetében az orális vaspótlásra nem reagáló, vashiányos anaemia vetette fel a gluténszenzitív enteropathia lehetőségét. A korrekt diagnózishoz az immunszelológiai vizsgálatok közül az úgynevezett coeliakiapanel (antigliadin, endomysium és transzzglutamináz elleni antitestek) vizsgálatán kívül szövettani vizsgálat is szükséges (4, 5). A stádium megállapításához a Marsh-féle kritériumrendszer használata az általánosan elfogadott (1. táblázat). A lisztérzékeny betegekben előforduló, a gyulladás mértékével arányban álló anaemiát általában vas-, illetve folsavhiány okozza (6, 7). Különösen terápiarezisztens esetekben kell gondolni felszívódási zavar, gluténszenzitív enteropathia lehetőségére. A coeliakia okozta anaemia a gluténmentes diétára 80–100%-ban, 6–12 hónapon belül, spontán rendeződik (8).

Az ismertetett esetben a gyulladós paraméterek, a normális szérumferritinszint (vashiány esetén alacsony) és a vaskezelésre mérsékelten reagáló anaemia utalt arra, hogy az anaemia hátterében egyéb kóroki tényezőt is keresni kell. Az ultrahang- és a kontrasztanyag CT-vizsgálattal, majd a splenectomiát követően alkalmazott immunhisztokémiai módszerekkel igazolt splenopulpoma a lépben ritkán előforduló jóindulatú daganatok egyik fajtája (9). A benignus, nem lymphomatosus léptumorkok incidenciája 0,007% (10). Az esetek döntő többsége autopsziás lelet, illetve splenectomia során derül ki. A preoperatív diagnózis nehéz, a hasi ultrahangvizsgálat gyakran negatív eredménnyel jár, a kontrasztanyag CT-, MR- és az izotópos vizsgálat segíthet, illetve arteriográfia, splenoportográfia jöhet szóba, de a malignitás egyértelmű kizárására egyik módszer sem alkalmas (11). A jóindulatú lépdaganatok között szövettani típus tekintetében a leggyakoribb a hae-

mangioma, a cysta, a lymphangioma, illetve az angioendothelioma. Klinikailag ezek a betegek általában tünetmentesek, laboratóriumi vizsgálatok során hematológiai eltérés mutatkozhat (a hypersplenia következtében kialakult anaemia, thrombopenia, pancytopenia), amelyek ritkán hőemelkedést vagy lázat, testsúlycsökkenést okozhatnak (11, 12). Gyermekeknél fejlődésbeli elmaradás, rekurrens infekciók jelentkezhetnek (9).

A leírt eset a szövettani jellegzetességek alapján hamartomának felelt meg (szinonimák: splenoma, splenopulpoma). Az irodalomban nem egységes az állásfoglalás arra vonatkozóan, hogy a hamartoma és a haemangioma ugyanazon vagy külön entitás. A hamartoma sinusoidalis eredetű tumor, endothelsejtek mellett lymphoid elemeket, histiocytákat, myogen elemeket is tartalmaz. Makroszkóposan a lépben jól körülhatárolt, a környezetétől könnyen elkülöníthető szövet-szaporulat, pontos diagnosztikája mikroszkópos, illetve immunhisztokémiai vizsgálattal történik, a felsorolt szöveti elemekre jellemző sejtfelszíni markerek (vimentin: lymphoid, simaizomaktin: myogen, CD34: endothel) kimutatásával (9, 13, 14).

Összegzés

Az eset kapcsán arra szeretnénk volna felhívni a figyelmet, hogy a vashiányos anaemia kivizsgálása során érdemes (különösen a vaspótlásra nem vagy nem megfelelően reagáló esetekben) ritkábban előforduló kórképekre is gondolni, mint például a lisztérzékenység. Mivel ez viszonylag gyakran állhat az anaemia hátterében, és a betegség bizonyításához a szövettani vizsgálat mellett már hazánkban is elérhető a szerológiai vizsgálat (ami a beteget nem különösebben terheli meg, nem invazív), ez utóbbit akár szűrő jelleggel is érdemes lenne alkalmazni.

A lép benignus tumorai mint az anaemia okozói már lényegesen ritkábban fordulnak elő. Definitív diagnosztizálásuk csupán képkötő vizsgálatokkal nem egyértelmű, így különösen hematológiai eltérések esetén javasolt az egyidejűen kuratív és diagnosztikus célú, részleges vagy teljes splenectomia elvégzése.

A coeliakia okozta anaemia a gluténmentes diétára 80-100%-ban, 6-12 hónapon belül, spontán rendeződik.

IRODALOM

- Juhász M, Zágoni T, Tóth, et al. A coeliakia napjainkban: a bővülő ismeretek áttekintése. *Orvosi Hetilap* 2000;141(48):2583-93.
- Rousset H. A great imitator for the allergologist: intolerance to gluten. *Allerg Immunol (Paris)* 2004;36(3):96-100.
- M Duggan J. Coeliac disease: the great imitator. *MJA* 2004;180:524-6.
- Guandalini S, Gupta P. Do you still need a biopsy to diagnose celiac disease? *Current Gastroenterology Reports* 2001;3:385-91.
- Kilián K, Miklós K, Rajczy K, Sipos A, et al. A felnőttkori coeliakia felismerésének lehetősége szűrővizsgálatok alkalmazásával immunológiai szakambulancián jelentkező betegekben. *Orvosi Hetilap* 2003;144(22):1069-76.
- Solana-de Lope J, Diaz-Reyna A, Perez-Manauta J. Hypochromic microcytic anemia as the only manifestation of celiac disease. *Rev Gastroenterol Mex* 2000;65(2):85-8.
- Howard MR, Morley AJ, Hollier P, et al. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate. *J Clin Pathol* 2002;55:754-7.
- Annibale B, Severi C, Chistolini A, et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96(1):132-7.
- Hayes TC, Howard A, Britton E, Mewborn B, et al. Symptomatic splenic hamartoma: case report nad literature review. *Pediatrics* 1998;101(5):E10
- Alimoglu O, Cevikbas U. Inflammatory pseudotumor of the spleen: Report of a case. *Surg Today* 2003;33:960-4.
- Kassarjian A, Patenuade YG, Bernard C, et al. Symptomatic splenic hamartoma with renal, cutaneous and hematological abnormalities. *Pediatr Radiol* 2001;31:111-4.
- Beham A, Hermann V, Vennigerholz F, et al. Hamartoma of the spleen with haematological symptoms. *Virchows Arc Pathol Anat Histopathol* 1989;414(6):535-9.
- Kraus MD, Dehner LP. Benign vascular neoplasms of the spleen with myoid and angioendotheliomatous features. *Histopathology* 1999;35:328-36.
- Abramowsky C, Alvarado C, Wyly JB, et al. Hamartoma of the spleen (splenoma) in children. *Pediatric and Developmental Pathology* 2004;7(3):231-6.