

# Anemi etiolojisi ile 56 yaşında tespit edilen Çölyak hastalığı

Ruhuşen Kutlu<sup>1</sup>, Cennet Büyükyörük<sup>1</sup>, Pembe Oltulu<sup>2</sup>

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği<sup>1</sup> ve Patoloji<sup>2</sup> Anabilim Dalları, Konya

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde, glutene karşı sıradışı bağışıklık yanıtı olarak tanımlanır. Çocuklarda ve infantlarda görülen malabsorbsiyonun en sık görülen nedenlerindedir. Emilim bozukluğu buğday, çavdar, arpa ve yulaftaki gliyadin varlığına bağlıdır. İnce bağırsak mukozasında gliyadin peptitleri ile "Human leucocyte antigen" sınıf II moleküllerinin konjugasyonu, klinik bulgulara yol açan immünolojik reaksiyonları tetiklemektedir. Çok geniş bir klinik yelpazesi olmakla birlikte, 6-12 aylar arasında ishali başlması karakteristik özelliklerindedir. Demir eksikliği anemisi de çölyak hastalığının sık görülen bulgularındandır. Antigliyadin, antiendomizyum ve doku transglütaminaz antikorları tanıda yardımcı olmakla birlikte, kesin tanı için ince bağırsak biyopsisi gereklidir. Biyopside total villus atrofisinin olması tanıda altın standarttır. Tedavi amaçlı glutensiz diyet verildiğinde bariz bir iyileşme görülür. Bu yazıda anemi etiolojisi araştırılırken tespit edilen gluten enteropatili bir olgudan yola çıkılarak anemi ile çölyak hastalığı ilişkisi incelenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Anemi, Çölyak hastalığı, gluten

## Celiac disease as a cause of anemia in a 56-year-old woman

Celiac disease is defined as an abnormal immune response to gluten in a person who has a genetic tendency. It is the most common cause of malabsorption in infants and children. The malabsorption is due to gliadine present in wheat, barley, rye and oat. The conjugation of gliadine peptides and Human leucocyte antigen class II molecules in the intestinal mucosa pull the trigger for immunologic reactions which prompt the clinical symptoms. Although there is a variable clinical spectrum, initiation of diarrhea at 6-12 months is characteristic. Iron-deficiency anemia also is a common extraintestinal manifestation of celiac disease. Antigliadins, anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies are useful for the diagnosis, but intestinal biopsy is necessary for the definitive diagnosis. Total villous atrophy at intestinal biopsy is gold standard for diagnosis. An obvious improvement is seen for follow-up treatment given gluten-free diet. In this paper, the relationship between anemia and celiac disease was discussed on the basis of a case with gluten enteropathy which was detected while searching the etiology of anemia.

**Key words:** Anemia, Celiac disease, gluten

## Giriş

Çölyak hastalığı (gluten enteropatisi) genetik olarak yatkın bireylerde, glutene karşı gelişen immün yanıt sonucu ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Çoğu Avrupa toplumlarında prevalansı yaklaşık %1 olarak bildirilmiştir (1,2). Glutene duyarlı enteropati, çölyak "sprue" (nontropical sprue) olarak da adlandırılır. Bir enteropati olarak bilmesine rağmen son yıllarda ortaya konulan ve belirginleşen gastrointestinal sistem dışı bulguları ile her sistemin hastalığı haline gelmiştir (3). Çocukluk çağıının en yaygın

malabsorbsiyon nedeni olan bu hastalık çocukları ve erişkinleri yaşam boyu etkilemekte ve her yaşta ortaya çıkabilmektedir (3). Çoğu hastada atipik ya da sessiz bir klinik seyir söz konusudur. Hastalığın oluşmasında genetik faktörlerin önemli rolü olmakla birlikte çevresel faktörler de önemlidir. Glutene maruz kalma süresi ile otoimmün hastalık başlama ve gelişme süreci de doğru orantı gösterir. Çölyak hastalığında glutenin içindeki gliadin veya çeşitli dokulara karşı IgA'nın ön planda olduğu güçlü humoral ve sitotoksik hücrel immün yanıt gelişir. Gliadin molekülü tümüyle toksiktir (3,4). Hastalık ince barsak (İB) mukozasında intraepitelyal lenfosit (IEL) artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofisi bulguları ile tanı alır (5). Ancak İB biyopsisi yapılmadan önce tanıda ilk basamak olan antigliyadin antikor (AGA), anti-doku transglütaminaz antikor (anti-dTG) ve/veya anti-endomizyum antikor (EMA)

### Yazışma Adresi:

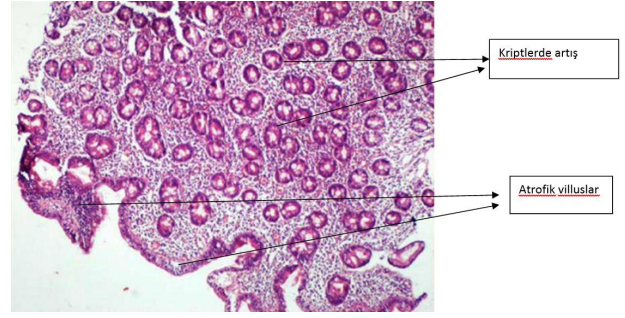
Ruhuşen Kutlu  
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği  
Anabilim Dalı, Konya

E-posta: ruhuse@yahoo.com

saptanması önemlidir. Diyete buğday, dolayısıyla içindeki gluten girmediği sürece hastalık görülmez. Tanı sonrasında sıkı glutensiz diyet ile bu antikor düzeylerinin düşmesi veya tamamen kaybolması beklenir ki bu, takip açısından önemlidir. Demir eksikliği anemisi bazı proteinlerin alımı ile tetiklenen otoimmün bir hastalık olan çölyak hastalığının ilk belirtisi olabilir. Çoğu hastada subklinik veya sessiz olarak gözlenir (3-6).

## Olgu

Elli altı yaşında bayan hasta halsizlik, karında şişkinlik ve baş dönmesi şikayetleri ile aile hekimliği polikliniğine başvurdu. Yapılan muayene ve tahlilleri sonucunda anemi tespit edilen hasta etiyoloji yönünden araştırıldı. Hikayesinden zaman zaman demir tedavisi almasına rağmen hastanın anemisinin düzelmediği ve 6 yıldır menopozda olduğu öğrenildi. Tedaviye yanıt vermeyen demir eksikliği anemisi ve karında şişkinlik hissi olan hasta anemi etiyolojisinin araştırılması için gastroenteroloji polikliniğine yönlendirildi. Halsizlik şikayeti olan hastada ishal, kabızlık, melana, hematokezya, kilo kaybı şikayetleri bulunmuyordu ve ek hastalığı yoktu. Soy geçmişinde annesi sağ sağlıklı, babası hipertansiyon hastası idi. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, halsiz ve rengi soluk görünümüne olup, 150 cm boyunda, 67 kilo ağırlığında, vücut kitle indeksi 29 kg/m<sup>2</sup>, tansiyon arteriyel 125/80 mmHg idi. Konjunktivalar ve cilt rengi soluktu, diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar bulgularına bakıldığında; beyaz küresi 7.230, hemoglobin 10.5 g/dL, HCT %33.4, MCV 65.8 fL, MCH 26.20 pg, MCHC 32.50 g/dL RBC 6.44 106/uL, Mentzer-indeksi 17.6 idi. Serum vitamin B12 düzeyi 206 pg/mL, serum demiri 40 µg/dL, demir bağlama kapasitesi 320 µg/dL, ferritin düzeyi 8 ng/mL idi. Gaitada gizli kan negatif idi. AGA, anti-dTG ve EMA antikorları pozitif bulundu. Yapılan endoskopik biyopsi patolojisi: Midede kronik inflamasyon ve *Helicobakter pylori* pozitifliği mevcut idi. Duodenumda kronik inflamasyon, villöz atrofi, kript hiperplazisi (Resim 1) ve 100 epitel hücrelerinde ≥40 IEL/100 enterosit oranında CD8+ reaksiyon veren T lenfosit infiltrasyonu izlendi (Resim 2) şeklinde rapor edilmişti. Olgunun başta çölyak hastalığı olmak üzere malabsorpsiyona yol açan nedenler açısından değerlendirilmesi önerilmişti. Kolonoskopisi normal olarak rapor edilen olgumuza çölyak hastalığı tanısı konularak paranteral demir tedavisi başlanmıştı. Ayrıca glutensiz diyet düzenlenmesi için diyetisyene yönlendirildi, diyet uygulandıktan sonra kontrol

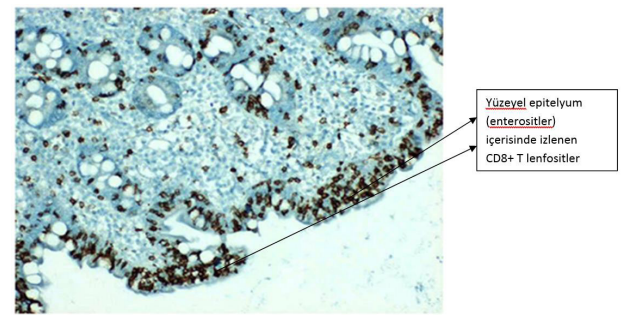


**Resim 1:** Duodenum biyopsisinde villus atrofi ve kript hiperplazisi görünümü (H&E, X40)

önerildi. Olgumuzda *Helicobakter pylori* (+)'liği için: bismut tablet 4x1, tetrasiklin tablet 4x1, metronidazol tablet 2x1, pantoprozol tablet 2x1 başlandı. Tedaviden 4 hafta sonra üre nefes testi ile eradikasyon açısından kontrol önerildi. 4 hafta sonraki kontrolünde hastanın şikayetlerinin gerilediği, tekrarlanan üre nefes testinin negatif geldiği, diyetine uyum gösterdiği tespit edildi. 3 ay sonra kontrole gelmesi önerildi.

## Tartışma

Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde, glutene karşı gelişen immün yanıt sonucu ortaya çıkan otoimmün bir hastalık olup toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen bir durumdur. Hastalar çoğunlukla ishal, steatore, kilo kaybı ve anemi bulguları ile başvururlar, ancak tanıda gecikmeler de olmaktadır. Son zamanlarda serolojik testlerdeki gelişmeler ve hastalık hakkında klinik şüphenin artması nedeniyle daha sık tanı konulmaya başlanmıştır (1). Bizim de hastamızın başvuru şikayeti halsizlik, kuvvetsizlik, karın şişkinliği ve tedaviye cevap vermeyen anemi idi. Tanıda AGA kısıtlı role sahipken, anti-dTG ve/veya EMA saptanması daha üstün serolojik testlerdir ve özellikle kombine kullanıldıklarında sensitivite ve spesifiteleri %95'in üstü-



**Resim 2:** İntra epitelial (IE) CD8+ ≥40 IEL/100 enterosit oranında T lenfosit infiltrasyonu [CD8 (immun histokimya), X100]

ne çıkmaktadır. Ancak yine de villus atrofinin derecesi ile ilişkili olarak EMA'nın negatif saptanabileceği ve diğer otoimmün hastalıklarda da yalancı pozitif anti-dTG saptanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ek olarak hastaların yaklaşık %9'unda otoantikörlerin negatif saptanabileceği de bildirilmiştir (1-3). Çoğu hastada, endoskopik olarak duodenumda başta mukozal kıvrımlarda azalma, daha az duyarlılıkla da mozaik patern, nodülerite ve tarak şeklinde görünüm olmak üzere villöz atrofinin bazı bulguları saptanabilir. Bu bulgular tanıda yol gösterici olabilese de sensitiviteyi oldukça düşüktür ve tanı için yeterli değildir (7-9). Bu nedenle tanının sadece serolojik testlere dayandırılmaması ve endoskopik bulgular normal olsa bile intestinal biyopsi ile doğrulanması gereklidir. Yine de antikör negatif hastalarda villus atrofi ve intraepitelyal lenfosit artışı yapabilecek diğer sebepler ekarte edilmelidir. Bizim hastamızın endoskopik biyopsisinde kronik inflamasyon, villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intra epitelyal (IE) CD8+  $\geq$ 40 IEL/100 enterosit oranında T lenfosit infiltrasyonu saptanmıştı. Ertekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da AGA, anti-dTG ve/veya EMA kombine kullanıldıklarında sensitivite ve spesifitelerinin %95'in üstünde olduğu gösterilmiştir. Demir eksikliği anemili 61 hastanın 13'ünde (%21,3) çölyak hastalığı serolojisi pozitif olarak bulunmuştur (3-10). Dalgıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da antikör testleri pozitif olup ince bağırsak biyopsisi yapılan 215 çocuğun 95'inde biyopsi bulguları çölyak hastalığı ile uyumlu bulunmuştur (11).

Çölyak hastalığı başta anemi olmak üzere sıklıkla hematolojik anormalliklerle de kendini gösterebilir. Bu nedenle de özellikle tipik semptomları olmayan hastalar başlangıçta hematoloji ya da iç hastalıkları kliniklerine başvurabilirler. Anemi genellikle demir, folik asit ve B12 vitamini malabsorpsiyonu nedeniyle oluşur (8,9). Tedavide uygun diyetle birlikte eksik olan maddenin replasmanı da önerilmektedir. Bu hastalarda demir eksikliği anemisi en sık saptanan bulgudur. Demir eksikliği anemisi nedeniyle araştırılan hastaların yaklaşık % 8.7'sinde serolojik testler ve ince barsak biyopsilerine dayanılarak çölyak hastalığı tanısı konulduğunu bildirilen çalışmalar mevcuttur (5). Bizim olgumuzda da başlangıçta çölyak tanısı düşünülmeyişi için hastaya birkaç kez oral tedavisi verilmişti. Buna rağmen tedaviye yanıt alınmadığı için çölyak hastalığı yönünde tetkikler yapılmıştı. Çölyak hastalarında değişen derecelerde vitamin B12 ve folik asit eksikliği de

bildirilmiştir. Özellikle vitamin B12 eksikliği, anemisi ve nörolojik bulguları olan hastalarda mutlaka akla gelmelidir. Ancak bu hastalarda genellikle birlikte demir eksikliği de olduğundan tipik makrositik anemi bulguları saptanmayabilir. Çölyak hastalarında vitamin B12 eksikliği sıklığının %8-41 arasında bildirildiği çalışmalar mevcuttur (5). Akın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarda en sık saptadıkları ekstraintestinal bulgu anemi ve hastaların %77'sinde demir eksikliği, %36'sında B12 vitamini, %31'inde ise folik asit eksikliği, %13'ünde her üçünün eksikliği de saptanmış (2). Hershko ve Singh'in çalışmalarında da çölyak hastalarında değişik derecelerde anemi olduğu bildirilmiştir (12,13). Hershko'nun çalışmasında tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi olgularının %4 ile %6'sında çölyak olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi olgularının %50'sinden fazlasında bizim olgumuzda da olduğu gibi *Helicobakter pylori* (+)'liği vardı (12). Bardella ve ark. çalışmasında da çölyak hastalarında kadınlarda daha fazla olmak üzere (kadınlarda %34, erkeklerde %7) demir eksikliği anemisinin olduğu bildirilmiştir (14). Bizim hastamızda olduğu gibi demir eksikliği anemisi olan hastaların hemen hepsi uzun süre demir tedavisi almalarına rağmen anemileri düzelmemektedir. Çölyak hastalığı tanısı konulup uygun diyet ve destek tedavi başladıktan sonra anemi tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle özellikle tedaviye yanıtızsız ve sebebi açıklanamayan demir eksikliği nedeniyle endoskopi yapılan hastalarda endoskopik görünüme bakılmaksızın çölyak hastalığı açısından duodenal biyopsi alınması önerilebilir (1,8).

Çölyak ve inflamatuvar barsak hastalığındaki otoimmün bozuklukların prevalansını araştıran bir başka çalışmada da çölyak hastalarındaki otoimmün hastalık prevalansı % 25.6, en sık gözlenen otoimmün bozukluk da Hashimoto tiroiditi olarak bildirilmiştir (14). Bizim hastamızda otoimmün tiroidit ve diyabet açısından yapılan tetkikler normaldi.

Sonuç olarak erişkinlerde çölyak hastalığının klasik semptomların yanında birçok sistemi etkileyen bulgular ile de ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle nedeni açıklanamayan veya demir tedavisine yanıt vermeyen demir eksikliği anemisinde biz aile hekimleri çölyak hastalığını aklımıza getirmeliyiz. Ayrıca çölyak hastalığının sadece çocukluk yaş gurubunda değil, ileri yaşlarda da yeni tanı alabileceğini unutmamalıyız. Kronik

diyaresi olan her hastada çölyak hastalığı da olabileceği düşünülmeli ve erken tanı, diyet ve uygun tedavi ile özellikle malabsorbsiyonun neden olduğu anemi, osteoporoz ve gelişme geriliği gibi komplikasyonlar önlenmelidir.

## Kaynaklar

1. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:383-9.
2. Akin M, Songür Y, Aksakal G. Clinical and laboratory features and, extraintestinal manifestations of Celiac disease in adults. *J Clin Anal Med* 2012;3:194-7.
3. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006;55:1746-53.
4. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: B.C. Decker, 2004: 932-43.
5. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109:412-21.
6. Alıcı S, Algün E, Türkođan K, Uğraş S, Dölger H. Malabsorpsiyon Sendromu, Dimorfik Anemi ve Osteomalazi ile Karakterize Çölyak Hastalığı (Olgu Sunumu) *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2002;13:94-8.
7. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:933-8.
8. Çekin A.H, Çekin Y, Sezer C. Celiac disease prevalence in patients with iron deficiency anemia, *Turk J Gastroenterol* 2012;23:490-5.
9. Bilen Ş, Aslanyavrusu M, Bolat A, Ak F. Celiac disease presenting with extraintestinal manifestations. *Klin Deney Araş Derg* 2010;1:211-3.
10. Ertekin V, Tosun MS, Küçük N. The prevalence of celiac disease in children with iron-deficiency anemia. *Turk J Gastroenterol* 2013;24:334-8.
11. Dalgıç B, Sarı S, Özcan B, et al. Turk Colyak Çalışma Grubu. The evaluation of factors and symptoms related to celiac disease in Turkish children. *Turk Arch Ped* 2011;46:323-30.
12. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2014;123:326-33.
13. Singh P, Arora S, Makharia GK. Presence of anemia in patients with celiac disease suggests more severe disease. *Indian J Gastroenterol* 2014;33:161-4.
14. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, et al. Gluten intolerance: gender-and age-related differences in symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:15-9.