

## KRİPTOJENİK KARACİĞER SİROZU - PERNİSİYÖZ ANEMİ BİRLİKTELİĞİ

### PERNICIOUS ANEMIA ASSOCIATED WITH CRYPTOGENIC CIRRHOSIS

Fulya COŞAN\*, Binnur PINARBAŞI\*\*, Duygu İBRİŞİM\*\*, Mine GÜLLÜOĞLU\*\*\*, Kadir DEMİR\*\*,  
Sabahattin KAYMAKOĞLU\*\*, Yılmaz ÇAKALOĞLU\*\*, Zeynel MÜNGAN\*\*

#### ÖZET

Karaciğer sirozunda hipersplenizme bağlı olarak değişik derecede sitopeniler görülebilir. Ancak ağır pansitopeni mutad değildir. Bu durumda kemik iliğini infiltre eden hastalıklar ile birlikte, pansitopeniyle seyreden pernisiyöz anemi de ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Literatürde kronik karaciğer hastalığı (primer biliyer siroz, otoimmün hepatit vb) ile pernisiyöz anemi birlikteliği, vaka sunumları şeklinde bildirilmiştir. Bu yazıda, ağır pansitopeni ile başvuran ve kriptojenik siroz olduğu saptanan pernisiyöz anemili bir vaka sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Megaloblastik anemi, pernisiyöz anemi, pansitopeni, hipersplenizm, siroz

#### ABSTRACT

Cytopenia may occur in cirrhosis due to hypersplenism. However severe cytopenia is rare in cirrhosis. In this situation, together with diseases of bone marrow infiltration pernicious anemia with pancytopenia should also be considered in differential diagnosis. In literature, association of pernicious anemia and chronic liver disease was reported as a case presentation. In this paper a case with severe pancytopenia which has been proved as cryptogenic liver cirrhosis is presented.

**Key words:** Megaloblastic anemia, pernicious anemia, pancytopenia, hypersplenism, cirrhosis

#### GİRİŞ

Karaciğer sirozunda portal hipertansiyon nedeniyle gelişen hipersplenizme bağlı sitopeniler beklenen bir bulgu olmakla beraber, ağır pansitopeni genellikle sık değildir. Hipersplenizmde trombosit sayısı 30000 ila 100000/mm<sup>3</sup> arasında değişir; ayrıca orta dereceli bir lökopeni ya da anemi beklenebilir. Ağır pansitopeni ile seyreden sirotik hasta, mutlaka eşlik edebilecek hematolojik patolojiler açısından araştırılmayı hak eder. Pernisiyöz anemi-siroz birlikteliğinde ağır pansitopeni meydana gelmesi beklenen bir durumdur. Ancak böyle bir birlik-telik sık değildir. Bu yazıda; ağır pansitopeni ve karaciğer si-rozu tablosu ile başvuran pernisiyöz anemi vakası literatür eş-liğinde gözden geçirilmiştir.

#### OLGU

Ondört yaşında kadın hasta; başağrısı, halsizlik ve karın şiş-liği şikayetleriyle başvurdu. Üç yaşında iken karın şişliği ve sarılık nedeniyle hastaneye yatırıldığını ifade etse de 8 ay öncesine dek belirgin bir yakınması olmadığı öğrenildi. Bu

tarihte başlayan sağ üst kadranda ağrısı ile tetkik edildiğinde; fizik muayenede splenomegali, laboratuvar tetkiklerinden batın BT’de karaciğer konturlarında lobulasyon, kemik ili-ği biyopsisinde normoselüler kemik iliği bulguları, karaci-ğer biyopsisinde hafif derecede portal fibrozis saptanmıştı. Viral serolojik incelemeleri de negatif olup, nonsirotik int-rahepatik portal hipertansiyon tanısıyla izleme alınan hasta, iki ay öncesinde belirginleşen baş ağrısı, halsizlik ve karın şişliği yakınmaları nedeniyle yönlendirilmesi üzerine Bilim Dalımıza ileri tetkik ve tedavi için yatırıldı. Fizik muayene-sinde; solukluk, tırnak matlaşması ve lunula kaybı, umbli-kus 3 cm altında matite veren asit ve inguinal bölgeye dek uzanan dev splenomegalisi mevcuttu. Nörolojik muayenesi normal bulundu. Laboratuvar incelemelerinde pansitopeni (Hb: 4,6 g/dl, lökosit: 1600/mm<sup>3</sup>, trombosit: 9000/mm<sup>3</sup>), LDH yüksekliği, hipergammaglobülinemi, indirekt hakimi-yetli hiperbilirubinemi dikkati çekti. Başvuru sırasında he-mogram ve biyokimyasal parametrelere ilişkin veriler Tab-lo 1’de görülmektedir.

Dergiye geldiği tarih/ Date received: 15.01.2006

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul  
(İletişim kurulacak yazar:fulyacosan@hotmail.de)

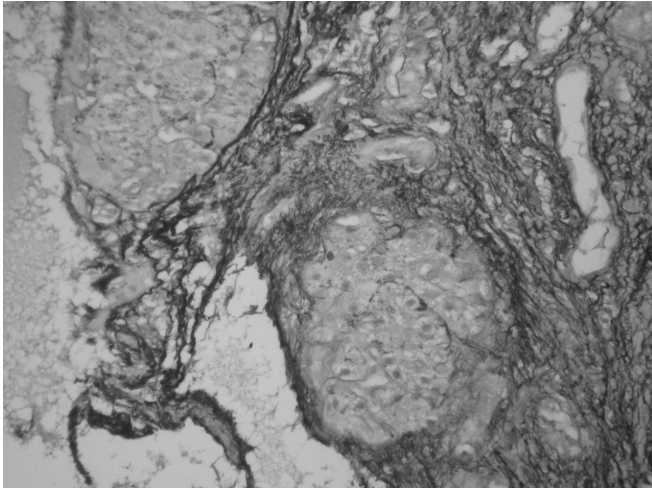
\*\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

\*\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

Tablo 1. Olgunun laboratuvar parametreleri

Biyokimya	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Lökosit/ PNL	1600/mm <sup>3</sup> -500 /mm <sup>3</sup>	4550/mm <sup>3</sup> -3200/mm <sup>3</sup>
Hgb/Hct	4,6 g/dl-%12,1	10,9 g/dl-%31,5
MCV	105,7 fL	102,7 fL
Trombosit	9000/mm <sup>3</sup>	72900/mm <sup>3</sup>
Sedimentasyon	98 mm/saat	30 mm/saat
Glukoz	99mg/dl	93 mg/dl
AST/ALT	35/10 IU/l	20/13 IU/l
ALP/GGT	212/17 U/l	346/24 U/l
LDH	3057 IU/l	280 IU/l
T. protein/Albumin	7,3 g/dl, 3,0 g/dl	8 g/dl, 4,06 g/dl
Gamma globulin	2,9 g/dl	1,8 g/dl
Total bil-indirek Bil.	3,14 mg/dl-2,15 mg/dl	1,69 mg/dl-1,02 mg/dl
PT- aPTT	14,4 sn (12,8")-27,9 sn	
Demir- TDBK- Ferritin	118 ug/dl-229 ug/dl-142,6 ng/ml	

Hastanın üst gastrointestinal sistem endoskopisinde grade 1 özofagus varisleri saptandı. Portal sisteme yönelik BT portal anjiyografide portal sistem açık olup, karaciğer konturlarında lobulasyon, splenomegali dikkati çekti. Bu fizik muayene ve laboratuvar bulguları ışığında karaciğer sirozu tanısı konulan hastanın etiyojijiye yönelik tekrarlanan tetkiklerinde HbsAg: negatif, AntiHBs: pozitif, AntiHCV: Negatif, Anti LKM1(-), AMA(-), Anti düz kas antikorları (-), ANA(-), SLA (-), ANCA(-), AMA M2(-) bulundu. Wilson hastalığı açısından bakılan seruloplazmin düzeyi: 28,3 mg/dl; İdrar bakır; 183 µcg/24 h bulundu, Kayser-Fleischer halkası saptanmadı. Alfa 1 antitripsin düzeyi normaldi (300 mg/dl). Kesin tanı amacıyla yapılan karaciğer biyopsisi, inaktif siroz olarak değerlendirildi ve doku bakır 13 µg/gr bulundu. Bu bulgular ışığında hastaya kriptojenik karaciğer sirozu tanısı kondu. Asiti mevcut olan hastaya spironolakton tedavisi başlandı; bu tedavi altında asiti gerileyince diüretik tedavisi kesildi.



Resim 1. Olgunun karaciğer biyopsisi. Elastik lif artışı, nodüler yapı (Orsein)

Hastanın hipersplenizmden beklenen pansitopeniye göre daha ağır sitopenisi olması, MCV >100 pg/ml, LDH yüksekliği, indirekt hiperbilirubinemi ve periferik yaymada bazofilik noktalanma, makroovalositoz, anizositoz ve hipersegmentasyon bulguları altta yatan ek bir hematolojik hastalık olasılığını düşündürdü. Yapılan kemik iliği aspirasyonunda; çok ağır disematopoez bulguları gösteren, megaloblastik anemi ile uyumlu kemik iliği bulguları saptandı. Yapılan kemik iliği biyopsisi; megaloblastik karakterde eritroid seri hiperplazisi gösteren hipersellüler kemik iliği olarak değerlendirildi. Megaloblastik anemi açısından ileri inceleme yapıldığında; Vitamin B12: 51,6 pg/ml (200-900 pg/ml), folat: 8,84 (2-9) ng/ml bulundu. Antiparyetal hücre antikorları negatif bulundu. 24 saatlik mide pH analizinde midede hipoasidite saptandı. Gastrin seviyesi: 534,7 (25-111)pg/ml bulundu. Endoskopik incelemede atrofik gastrit ve histolojik değerlendirmede de kronik atrofik gastrit saptandı. Hastaya atrofik gastrite bağlı vitamin B 12 eksikliği tanısı konuldu ve parenteral siyanokobalamin replasmanına başlandı. Başlangıçta düzeltilmiş retikülosit değeri %0,3 bulunan hastanın 1 hafta sonraki düzeltilmiş retikülosit değeri: %1,5 bulundu. 5 kat artış retikülosit krizi olarak yorumlandı. Tedavinin 10. günde trombosit değerleri 70000 düzeyine yükseldi. Tedavisi 1 hafta süre ile güneşini, 1 ay süre ile haftada bir, sonra da ayda bir intramüsküler siyanokobalamin olacak şekilde düzenlendi.

Hasta halen polikliniğimizden, kriptojenik karaciğer sirozu ve pernisiyöz anemi tanıları ile aylık siyanokobalamin tedavisi altında takip edilmektedir.

#### TARTIŞMA

Megaloblastik aneminin en sık sebebi pernisiyöz anemidir. Pernisiyöz anemi; gastrik mukozanın atrofisi sonucu intrensek faktör salınmaması ve buna bağlı olarak B12 vitamininin emilememesi durumudur. Etyopatogenezinde paryetal hücrelere karşı ya da intrensek faktöre karşı otoantikör gelişmesi sorumlu tutulmaktadır. Pernisiyöz anemide; değişik serilerde %50-

%90 hastada antiparyetal hücre antikorları, %60-%85,7 hastada anti intrinsek faktör antikorları varlığı saptanmıştır (8,13). Hastalığın etyolojisini araştırmaya yönelik oluşturulan fare modellerinde; gastrik mukozada kronik mononükleer hücre infiltratları oluşturularak paryetal hücre destrüksiyonu ve kronik atrofik gastrit gelişimi gösterilmiştir (2,11). Son çalışmalarda transgenik farelerde, anti intrinsek faktör antikorları da oluşturularak otoimmün atrofik gastrit modeli oluşturulmuştur (9). B12 vitamininin bazı sitokin ve büyüme faktörlerinin regülasyonunda rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur. B12 vitamini eksikliğinde, TNF alfa sentezinin arttığı ve epidermal growth faktör sentezinin azaldığı; bu durumun, inefektif eritropoez, miyelin sentezinde bozulma ve gastrointestinal epitelyal hücrelerde hasar oluşturduğu iddia edilmektedir (15).

Pernisiyöz anemi, genellikle 60 yaşın üzerinde görülür; 30 yaşın altında görülmesi oldukça nadirdir (13). Pernisiyöz anemide dominant olarak kadın hastalar etkilenmekte (2/9 oranında); hastaların ortalama yaşı 52-74 arasında değişmektedir. Hastalar hematolojik tablo dışında nörolojik, kutanöz ve trombotik olaylar ile başvurabilir (8,13). Sunduğumuz vaka pür hematolojik tablo ile başvurmuştur.

Pernisiyöz aneminin karakteristik bulgusu, midenin asit ve pepsin salgılayan kısmının etkilendiği, antrumun ise korunduğu gastrik atrofidir. Yukarıda sunduğumuz vaka da kronik atrofik gastrit zemininde gelişmiş bir pernisiyöz anemi olgusuydu.

Etkin tedavi paraneural siyanokobalamin tedavisinin ömür boyu uygulanmasıdır.

Pernisiyöz aneminin otoimmün hastalıklar ile birlikteliği sıklıkla; ancak kronik karaciğer hastalıkları ile birlikteliği sık değildir; literatürde vaka sunumu şeklinde yayınlar mevcuttur. Literatürde pernisiyöz anemi; diğer otoimmün hastalıklar olan primer biliyer siroz ve otoimmün hepatitli olgularda bildirilmiştir (6,10,16). Bu bildirilerdeki vakalar karaciğer sirozu tanısı ile izlenmekte iken 5-15 yıl sonra pernisiyöz anemi gelişen, ileri yaşta kadın hastalardan oluşmaktadır. Pernisiyöz aneminin ortaya çıkışı altta yatan otoimmün kökenli karaciğer hastalığına bağlanmış ve primer biliyer siroz pernisiyöz anemi birlikteliği; zemindeki otoimmünitenin meydana getirdiği antiparyetal ve intrinsek faktöre karşı oluşmuş antikörelere bağlanmıştır (6,8,16). Patogenez açısından ileri sürülen diğer bir mekanizma da *Helicobacter Pylori* pozitifliğinin midede otoimmüniteyi tetikleyerek intrinsek faktöre karşı antikor oluşumunu arttırdığı yönündedir (10,12). Diğer karaciğer hastalıklarının pernisiyöz anemi ile birlikteliği tarandığında, herediter hemokromatozlu bir vakada pernisiyöz anemi ile birliktelik saptanmıştır (7). Bunların dışında sadece bir kronik hepatit C vakasında interferon tedavisi altında pernisiyöz anemi görüldüğü bildirilmiştir (4). 1960'li yıllara ait 2 vaka bildirisinde pernisiyöz aneminin siroz ile birlikteliğinden bahsedilmiş; ancak siroz etyolojisine ulaşılamamıştır (5,14).

Olgumuzda pernisiyöz anemi etyolojisi açısından atrofik gastrit, hipoasidite, hipergastrinemi saptanmış olup; yapılan antiparyetal antikor incelemesi negatif bulunmuştur. Endoskopik biyopsi materyalinde *H. Pylori* saptanmamıştır. Siroz etyolojisine yönelik bakılan otoimmün hepatit ve primer biliyer si-

roz ile ilişkili otoimmün göstergeler negatif bulunmuştur. Otoantikor pozitifliği olmaksızın otoimmün hepatit görülebilmektedir. Bu nedenle yapılan otoimmün hemolitik anemi skorlamasına göre kriterleri doldurmadığı görülmüştür (3). Tetkiklerinde otoimmün hepatit ya da primer biliyer siroz düşündürecek bulgu saptanmamıştır. Eşlik edebilecek olası otoimmün hastalıklar açısından bakılan anti TPO, anti Tg testleri, ANA ve anti ENA serolojik testleri negatif bulunmuştur. Sonuç olarak vakamızda pernisiyöz anemi etyolojisinde rol oynayabilecek ya da eşlik edebilecek bir otoimmün gösterge pozitifliği saptanmamıştır. Ancak hastanın genç yaşta olması ve bayan olması nedeniyle otoimmünitenin de patogenezdaki olası yeri dışlanamaz.

Bu vaka ile birlikte Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı arşivimiz gözden geçirildiğinde 1978-2005 tarihleri arasında takip edilmekte olan 192 kriptojenik karaciğer sirozlu vakadan 2 vakada daha pernisiyöz anemi ile birliktelik olduğu görülmüştür: 63 yaşında erkek ve 40 yaşında kadın hasta kriptojenik karaciğer sirozu tanısı ile izlenirken beklenenden daha ağır pansitopeni saptanması üzerine yapılan tetkiklerinde B12 vitamini eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tespit edilmiş ve paraneural siyanokobalamin tedavisi ile kan tabloları düzelmiştir. Sunduğumuz olgunun dikkat çeken en önemli özelliği; dev splenomegalie rağmen hipersplenizmden beklenenden daha ağır bir pansitopenisi olması ve altta yatan ikincil bir faktörün katkısı olasılığı idi (1). Çevre kanı yayması, biyokimya ve endoskopik incelemeler ile karaciğer sirozuna pernisiyöz aneminin eşlik ettiği saptandı. Siyanokobalamin tedavisi sonrası erken dönemde alınan yanıt bu düşüncemizi doğrulamaktadır.

## SONUÇ

Bu yazıda 14 yaşında pernisiyöz anemisi olan kriptojenik karaciğer sirozlu vakası literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir. Ağır pansitopeni ile başvuran makrositik anemisi olan karaciğer sirozlu hastalarda pernisiyöz anemi de hatırlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Aitelli C, Wasson L, Page R. Pernicious anemia: presentations mimicking acute leukemia. *South. Med J* 2004; 97:295-297.
2. Alderuccio F, Sentry J.W., Marshall A.C., Biondo M, Toh B.H. Animal models of human disease: experimental autoimmune gastritis. A model for autoimmune gastritis and pernicious anemia, *Clin Immunol* 2002; 102:48-58.
3. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Zeniya M, International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.
4. Andres E, Loukili NH, Ben Abdelghani M, Noel E. Pernicious anemia associated with interferon-alpha therapy and chronic hepatitis C infection. *J Clin Gastroenterol* 2004 ; 38:382-385.
5. Angela GC, Fazio A case of pernicious anemia associated with hepatic cirrhosis M. *Gazz Med Ital* 1953; 112:68-71.

6. Aoyama H, Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Kinjo A, Tamayose M, Higa H, Uema A, Chinen T, Tomiyama R, Uchi-  
ma N, Kugai Y, Kinjo F, Saito A and Kinjo M. A rare associati-  
on of primary biliary cirrhosis and pernicious anemia. *J Gastro-  
enterol* 2002; 37: 560-563.
7. Attout H, Guez S, Series C. Association of hereditary hemoch-  
romatosis and pernicious anaemia *Rev. Med. Interne* 2004 ;  
25:759-761.
8. Bergwitz C, Brabant G, Trautwein C, Manns MP. A patient with  
autoimmune hepatitis type I, Addison's disease, atrophic thyro-  
iditis, atrophic gastritis, exocrine pancreatic insufficiency, and  
heterozygous alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Gastroenterol*  
2002; 97:1050-1052.
9. Deanne LV, Greenwoda John W. Sentrya, Murine experimental  
autoimmune gastritis models refractive to development of intrinsic  
factor autoantibodies, cobalamin deficiency and pernicious  
anemia. *Clin Immunol* 2007; 122, 41-52.
10. Dohmen K. Primary biliary cirrhosis and pernicious anemia  
*Gastroenterology and Hepatology* 2001; 16: 1316-1318.
11. Field J, Biondo MA, Murphy K, Alderuccio F, Toh BH. Experi-  
mental autoimmune gastritis: mouse models of human organ-  
specific autoimmune disease, *Int. Rev. Immunol* 2005; 24: 93-  
110.
12. Kazufimi D, Hirohisa S, Yuichi M, Fumio Y, Koji I, Hiromi I.  
Atrophic Corpus Gastritis and Helicobacter Pylori Infection in  
Primary Biliary Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*,  
2002; 47: 1, 162-169.
13. Loukili NH, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Ron-  
deau M, Andres E. [Update of pernicious anemia. A retrospecti-  
ve study of 49 cases] *Rev. Med. Interne* 2004 ; 25:556-561.
14. Olmer J, Moutaffian A case of Biermer's anemia with liver cir-  
rhosis (development followed for 14 years, death due to hepato-  
carcinoma) *JJ.Mars Med* 1969; 106; 345-348.
15. Scalabrino G, Peracchi M. New insights into the pathophysi-  
ology of cobalamin deficiency *Trends in Molecular Medicine*  
2006; 12:6, 247-254.
16. Takahashi T, Honma T, Ishizuka K, Fuse I, Asakura H. A fema-  
le with asymptomatic primary biliary cirrhosis associated with  
pernicious anemia. *J. Gastroenterol Hepatol* 2001; 1: 6, 1420-  
1424.