

Karaciğer enzim yüksekliğinde nadir birliktelik: Çölyak ve primer biliyer siroz

Rare association in elevated liver enzymes: celiac disease and primary biliary cirrhosis

Mesut SEZİKLİ¹, Züleyha AKKAN ÇETİNKAYA¹, Göktuğ ŞİRİN¹, Hayrünnisa SEZİKLİ², Didem EROĞLU³

Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi ¹Gastroenteroloji Kliniği, ²Biyokimya Kliniği, ³Ç Hastalıkları Kliniği, İzmit

Karaciğer enzim yüksekliği günlük pratikte sık karşılaştığımız bir sorundur. Çölyak hastalığı ve primer biliyer siroz farklı anatomik bölge tutulumları ile seyretse de etiopatogenez benzerliği mevcuttur. Bu olgumuzda karaciğer enzim yüksekliğinin birden fazla nedeni olabileceğini belirtmek istedik.

Elevated liver enzymes is a common presentation in our daily clinical practice. Celiac disease and primary biliary cirrhosis are diseases of different organs. However, they share a similarity in pathogenesis. In this report, we aimed to show that there may be more than one cause of elevated liver enzymes in any patient.

GİRİŞ

Karaciğer enzim yüksekliği günlük pratikte sık karşılaştığımız bir sorundur. Çölyak hastalığı ve primer biliyer siroz farklı anatomik bölge tutulumları ile seyretse de etiopatogenez benzerliği mevcuttur. Bu olgumuzda karaciğer enzim yüksekliğinin birden fazla nedeni olabileceğini belirtmek istedik.

OLGU

Otuz altı yaşında ev hanımı ve 2 çocuk sahibi kadın hasta, son 7 aydır devam eden halsizlik ve kilo kaybı şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Anemi nedeni ile dönem dönem demir ilaçları kullanan hastanın şikayetleri tekrarlamış, son 2 ay içinde parasetamol dışında ilaç kullanmamıştı. Tetkiklerinde anemi ve ılımlı karaciğer enzim yüksekliği tespit edildi. (Hb:10,3 g/dl, Hct: 32%, MCV: 83 fl, RDW: 16,4 %, ALT: 197 U/L, AST: 159 U/L, GGT: 413 U/L, ALP: 373 U/L, Total bilirubin: 0.6 mg/dl, direkt bilirubin: 0,3 mg/dl, Sedimentasyon: 63 mm/saat, TSH: 5,06 micU/ml (0,57 -5.6), Ferritin: 8,8ng/ml (7-276), VİT B12: 593 pg/ml (214-914), Folik asit:3,0 ng/ml (3,4-20,5), CA 19-9: 4,21 U/ml (0- 33)), hepatit belirteçleri negatif saptandı. Kontrastlı üst batin magnetik rezonans (MR) ve MR kolanjyografi normal olarak yorumlandı. Mens düzensizliği olmayan ve dirençli demir eksikliği olan hastada anti endomisyum antikor (EMA IgA) ve doku transglutaminaz IgA pozitif saptandı. Anti mitokondrial antikor (AMA) 1:1000 olarak tespit edildi. Hastaya gastroskopi yapıldı; fundus, korpus, antrum mukozası hiperemik, post bulber bölgede mukoza soluk, pililer silinmiş olarak değerlendiril-

di. Antrum endoskopik biyopsisinde hafif aktivasyon gösteren kronik gastrit ve duodenum endoskopik biyopsisinde çölyak hastalığı tip 3B (MARSH sınıflaması) ile uyumlu bulgular izlendi. Karaciğer enzim yüksekliğine eşlik eden AMA pozitifliği nedeni ile yapılan karaciğer biyopsisinde; portal ve periportal alanlara sınırlı inflamasyon saptandı. Fibrozis izlenmedi. Histolojik bulgular, hastanın kliniği ve serolojik verileri dikkate alındığında öncelikle primer biliyer siroz (PBS) (evre: 2 periportal) lehine değerlendirildi. Hastaya çölyak hastalığı için diyet önerildi. PBS için de ursodeoksikolik asit 250 mg günde 4 tane alacak şekilde tedavisi düzenlendi. Birinci ay kontrolde halsizlik şikayeti geçti, laboratuvar değerleri normal sınırlara geriledi, 1 ay içerisinde 1 kilo aldı. Takipleri düzenli ve sorunsuz şekilde devam etmektedir.

TARTIŞMA

Karaciğer enzim yüksekliği günlük pratikte çok sık karşılaştığımız problemlerdendir. Göreceli olarak yüksek olan değerlerde (>1000 IU/ml) tanı yelpazesi her ne kadar kısıtlı olsa da ılımlı yüksekliklerde hekim tanıya ulaşmakta zorlanabilmektedir. İlaç kullanım öyküsü olan veya yapılan ultrasonografisinde yağlı karaciğer saptanan hastalara yaklaşım bir nebze kolaydır. Enzim takibi ve birinci basamak yaklaşım (ultrasonografi, hepatit belirteçleri, ilaç, bitki çayı vb kullanım öykü sorgulanması) çoğunluk hastada tanıya yaklaştırırken bir kısım hastada ise ikinci basamak yaklaşım gerekmektedir (otoantikorlar (ANA, ASMA, LKM, AMA ve diğerleri), demir, demir bağlama, ferritin, seruloplazmin, serum ve idrar bakır düzeyi, diğer viral hepatit nedenleri (CMV, EBV, HSV)).

Adres: Mesut SEZİKLİ

Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği,
Derince, Kocaeli • Tel: +90 262 317 80 00/1695
E-posta: drsezikli@hotmail.com

Geliş Tarihi: 12.05.2014 • **Kabul Tarihi:** 09.07.2014

Hastamızın genç reproduktif çağda kadın hasta olması anemisini kısmen açıklamakla birlikte demir tedavisine kısmi cevap dikkat çekiciydi. AST ve ALT yüksekliğine aynı oranda ALP ve GGT yüksekliği eşlik etmekte idi. ALP yüksekliğine GGT eşlik etmesi kolestatik hastalıkları düşündürdü. Ağrı, ateş ve akut klinik olmaması, görüntüleme tekniklerinde safra kesesi ve yollarının normal olması, tıkaçıcı hastalıklarını ekarte ettirerek AST, ALT yüksekliği de yapabildiği otoimmün karaciğer hastalıklarına bizi yöneltti.

Çölyak hastalığı glutenin tetiklediği immun aracılıklı bir ince barsak hastalığı olmakla birlikte sinir sistemi, kemikler, cilt, kalp ve karaciğer tutulumu gösterebilmektedir (1-5). Klasik malabsorbsiyonla, gastrointestinal sistem bulgusu olmadan ekstraintestinal bulgular arası bir yelpazede izlenen çölyak hastalığı, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi ve ılımlı karaciğer enzim yüksekliğinde her zaman aklımıza gelmelidir (6). Kronik açıklanamayan AST, ALT yüksekliği olan hastaların %9'unda çölyak hastalığı saptanmıştır (7). Bu hastaların çoğunluğunda da enzimler diyetle beraber normale dönmektedir (8). Karaciğer tutulumu histolojik olarak tipik bulgu göstermez.

Otoimmün kökenli çölyak hastalığına başka benzer hastalıkların eşlik etmesi olasıdır. PBS tipik %95 oranında kadınlarda görülür. Genetik olarak yatkın kişide çevresel tetikleyici faktörlere maruz kalınması (moleküler benzerlik yolu) ve buna bağlı otoimmünite gelişimi sonucu ile oluşur (9-12). Çölyak hastalığı bu patogeneze yardımcıdır. Klinik

olarak halsizlik ve kaşıntı ön planda iken asemptomatik tanı konan hasta miktarı dikkat çekicidir (13,14). AST ve ALT yüksekliği ılımlı düzeyde olabilir. Nadiren 5 ve üzeri katı yükselme olur. Bizim hastamızda ALT değerinin 5 kat yükselmesi de kolestatik + hepatosellüler hasar birlikteliğini bize düşündürmüştür.

Çölyak hastalığı ile PBS birlikteliği ilk kez Logan ve arkadaşları tarafından 1978'de bildirilmiştir (15). Yapılan çalışmalarda çölyak hastalarında PBS prevalansının 20 kat arttığı gösterilmiştir (16). Çölyak hastalığı ile PBS arasında ortak patogeneze artmış intestinal permeabilite suçlanmaktadır (17). Artmış intestinal permeabilite barsak kaynaklı antijenlerin immun sistem ve özellikle de karaciğere yönelmesine neden olabilir (18). Hastamız her ne kadar tipik çölyak semptomlarına sahip olmasa da diyet yapması malabsorbsiyon, osteoporoz ve malign neoplazm gibi komplikasyonları azaltabilir (19,20). Hastamızda iki hastalıktan hangisinin öncül olduğunu tesbit etmek oldukça güçtür. PBS'nin erken evrede olması ve çölyak hastalığının komplikasyonsuz ve asemptomatik dönemde olması bu zorluğun nedeni olmakla birlikte tedavi süreci ve hastaya yaklaşımı değiştirmemektedir.

Hastamızda AST, ALT yüksekliği ve anemiyi çölyak hastalığı açıklarken, ALP ve GGT yüksekliğinden hareketle de PBS tanısına gidilmiştir. Bu yüzden otoimmün hastalıklarda eşlik eden farklı organ spesifik hastalıkların da olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue-current concepts. *N Engl J Med* 2002; 346:180-8.
- Hu WT, Murray JA, Greenway MC, et al. Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol* 2006; 63:1440-6.
- Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 1):S87-9.
- Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002; 105:2611-8.
- Freeman HJ. Hepatic manifestations of celiac disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2010; 3:33-9.
- Mirzaagha F, Azali SH, Islami F, et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. *Dig Liver Dis* 2010; 42:620-3.
- Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998; 352:26-9.
- Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29:654-7.
- Bogdanos DP, Baum H, Grasso A, et al. Microbial mimics are major targets of cross reactivity with human pyruvate dehydrogenase in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40:31-9.
- Maddala YK, Jorgensen YA, Angulo P, et al. Open label pilot study of tetracycline in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:566-7.
- Kaplan MM. *Novospingobium aromaticivorans*: a potential initiator of primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2147-9.
- Bogdanos D, Pust T, Rust C, et al. Primary biliary cirrhosis following *Lactobacillus* vaccination for recurrent vaginitis. *J Hepatol* 2008; 49:466-73.
- Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N. Engl J Med* 2005; 353:1261-73.
- Prince MI, C hetwynd A, Craig WL, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis; clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004; 53:865-70.
- Logan RF, Ferguson A, Finlayson ND, Weir DG. Primary biliary cirrhosis and celiac disease: an association? *Lancet* 1978; 1:230-3.
- Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, et al. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with celiac disease: Danish and Swedish cohort study. *Gut* 1999; 44:736-8.
- Feld JJ, Meddings J, Heathcote EJ. Abnormal intestinal permeability in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1607-13.
- Selmi C, Gershwin ME. Bacterial and human autoimmunity: the case of primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:406-10.
- Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:669-73.
- West J, Logan RFA, Smith CJ, et al. Malignancy and mortality in people with celiac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004; 329:716-20.