

İdiopatik pulmoner hemosiderozis ile çölyak hastalığı birlikteliği: Olgu sunumu

The combination of idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac disease: Case report

Ahmet ERDİL¹, Yüksel ATEŞ², Kemalettin YILMAZ², Önder ÖNGÜRÜ³, Deniz DOĞAN⁴, Kemal DAĞALP²

Diyarbakır Asker Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği¹, Diyarbakır

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Patoloji Ana Bilim Dalı³, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı⁴, Ankara

İdiopatik pulmoner hemosiderosis tekrarlayan alveolar hemoraji, hemoptizi ve demir eksikliği anemisi ile birlikte seyreden ve nedeni bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Hastalık genellikle çocuklarda bulunmasına rağmen, seyrekte olsa erişkinlerde de tespit edilebilmektedir. İdiopatik pulmoner hemosiderosis ile çölyak hastalığının birlikte bulunması da oldukça seyrek görülen bir durumdur. Bu vakada derin anemi ve tekrarlayan hemoptizileri olan 21 yaşındaki bir erkek hastada idiyopatik pulmoner hemosiderosis ile birlikte çölyak hastalığı birlikteliği tespit edildi. Hastaya glutensiz diyet verildikten 6 ay sonraki kontrolünde hemoptizi düzelmişti. Altı ayın sonunda hemoglobini 13.4 g/dl'ye yükseldi ve anti-endomisyal antikor seviyeleri 63,204 IU/ml'ye geriledi.

Anahtar sözcükler: İdiopatik pulmoner hemosiderosis, çölyak hastalığı

Idiopathic pulmonary hemosiderosis is a rare disease of unknown etiology usually characterized by recurrent episodes of alveolar hemorrhage, hemoptysis and iron deficiency anemia. It occurs most frequently in children but rarely in adults. The combination of idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac disease is also extremely rare. A 21-year-old man with history of recurrent hemoptysis and anemia was diagnosed with the combination of idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac disease. The patient was started on a gluten-free diet and has had no recurrences of hemoptysis over 6 months' follow-up. Hemoglobin at 6 months' follow up was 13.4 g/dL, while antiendomisyal antibody titers had declined to 63,204 IU/ml.

Key words: Idiopathic pulmonary hemosiderosis, celiac disease

GİRİŞ VE AMAÇ

İdiopatik pulmoner hemosiderozis (İPH) oldukça seyrek görülen, alveol makrofajlarında anormal hemosiderin birikimi neticesinde, diffüz alveolar hemoraji ile karakterize nedeni bilinmeyen bir hastalıktır (1). Hastalık genellikle çocukluk çağında ortaya çıkmakla birlikte, seyrek olarak erişkinlerde de tespit edilebilmektedir (2). Hastaların çoğunda nefes darlığı ve hemoptizi ile beraber demir eksikliği anemisi de saptanmaktadır. Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, pulmoner kapiller bazal membranında hasara yol açabilen immünolojik veya toksik nedenler sorumlu tutulmaktadır (3, 4).

Çölyak hastalığı insanlarda sık görülen otoimmün karakterli ve besin kökenli bir ince barsak hastalığıdır. Hastalık çocukluk döneminde gastrointestinal sistem bulguları ile birlikte seyrederken, erişkinlerde gastrointestinal sistem dışı bulgularla karşımıza gelebilmektedir (5, 6). Hastalık

özellikle erişkinlerde birçok hastalıkla birlikte bulunabilmektedir. İPH ile çölyak hastalığı birlikteliği oldukça seyrek görülen bir durumdur. Literatürde bu birliktelikle ilgili sınırlı sayıda vaka sunumu mevcuttur (7-9).

Bu yazıda, idiyopatik pulmoner hemosiderozis ile birlikte çölyak hastalığı da tespit edilen genç erişkin bir hastada, glutensiz diyet tedavisi verildikten sonra hastalıktaki düzelme vurgulanmaktadır.

OLGU

Yirmi bir yaşında bir erkek hasta, 6 aydır devam eden nefes darlığı, öksürük, halsizlik, kanlı balgam şikayetleri ile göğüs hastalıkları kliniğine yatırılmıştır. Hastanın yapılan fizik muayenesinde konjunktivaları soluk, diğer sistem muayeneleri normal olarak tespit edilmiş, kan basıncı 110/70 mmHg, nabızı 98/dk, olarak ölçülmüştür. Hasta-

ya daha önceden aynı şikayet ve bulgular ile yaklaşık 1.5 ay nonspesifik pnömoni ve anemi tedavisi uygulanmış, ancak semptom ve bulgularında herhangi bir düzelme olmamıştır.

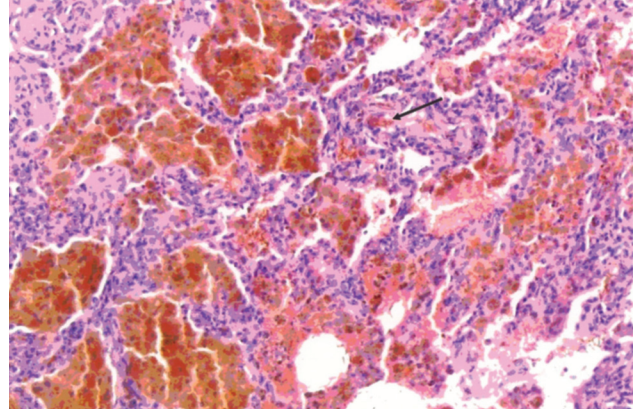
Yapılan tetkiklerde hipokrom, mikrositer anemi saptandı (Hb: 9.9gr/dl, MCV: 70.1, RDV: 21.2). Serum Fe: 17 (53-167 mg/dl), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK): 490 (200-450 mcg/dl), ferritin: 7 (E: 21-275 ng/ml) idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal idi. Akciğer grafisi normal olan hastanın çekilen yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisinde (HRCT) alt loblarının superior ve posterior segmentlerini ilgilendiren alveolar örnekte infiltrasyon alanları mevcuttu. Bu alanlar üst segmentlerde multiple mikronodüler şekilde olup, posterior segmentlerde ise birbiriyle birleşmeye meyilli idi, her iki alt lob superiorda ve bazal segmentlerde konsolidasyon alanları izlendi. Spirometri normal idi. (FEV1: 3.97 L, FVC: 4.66 L, FEV1/FVC: %85) Kan gazlarından pCO₂: 40,4 mmHg, pO₂: 80,9 mmHg, HCO₃: 23,7 mmol/L, SBCC: 23,8 mmol/L, tCO₂(p)c: %55,9 olarak tespit edildi.

Serum ANA (ELİSA), C-ANCA, Anti-dsDNA, Anti-Jo1, Anti-Scl 70 Ab, Anti-ssA, Anti-ssB, Anti-sentromer Ab, Anti-Sm Ab, Anti-GBM Ab, P-ANCA negatif bulundu. C3, C4, IgG, IgA, IgM, IgE değerleri normal idi. Kriyoglobulin negatif bulundu. Bronkoalveolar lavaj sıvısından yapılan tüberküloz PCR negatif idi. Bronkoalveolar lavaj ve alınan transbronşial akciğer biyopsisi ile idiopatik pulmoner hemosiderozis (İPH) tanısı konuldu.

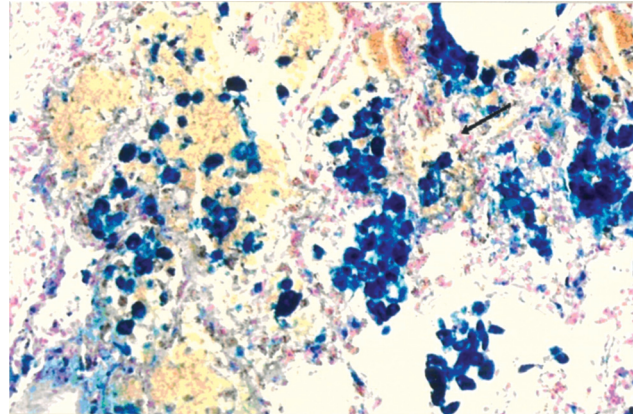
Akciğer parankim biyopsisinde, akciğerde alveollerin lümeninde ve duvarında yaygın hemosiderin pigment birikimi ve makrofaj infiltrasyonu izlendi. Bu bulgular hemosiderozisi düşündürmekteydi. Bronş biyopsisinde kronik inflamasyon ve fibrozis saptandı. Kapilleritis, granülomatöz inflamasyon ve nekroz saptanmadı. Bu bulgularla İPH tanısı doğrulandı. (Resim 1, 2)

Çölyak hastalığı ile İPH birlikte olabileceği düşünülerek, çölyak hastalığı ile ilgili tetkikler yapıldı. Serum antiendomisyal antikor (EMA IgA) 205,10 (0-20 IU/ml), Antigliadin antikor (AGA IgA) 32,009 (0- 12 UG/ml) bulundu. Hastada gaitada gizli kan (GGK) ve gaitada parazit yumurtası (GPY) negatif olarak tespit edildi.

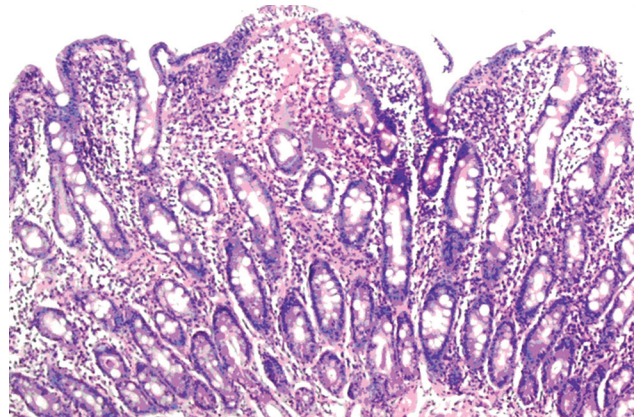
Yapılan endoskopide gastrit dışında patoloji saptanmadı. Endoskopi sırasında alınan duodenum biyopsisinin patolojik incelenmesinde; kronik duodenit, parsiyel villöz atrofi, intraepitelial T



Resim 1. Transbronşial akciğer biyopsi örneğinde hemosiderinle yüklü makrofajlarla dolu alveoller izlenmektedir (H&EX200)



Resim 2. Prussian blue boyamasında makrofajlardaki demir depolanması izlenmektedir (Prussian blue x 200)



Resim 3. Duodenal mukozal biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesinde şiddetli villöz atrofi görülmektedir (grade 3, Drut) (H&EX200) (13)

lenfosit infiltrasyonu saptandı ve bu bulgular gluten enteropatisini destekler nitelikteydi. (Resim 3)

Hastaya bu bulgulardan sonra glutenden yoksun diyet başlandı ve 6 ay sonrası için kontrole çağırıldı. Hastanın yapılan kontrolünde nefes darlığı ve hemoptizinin düzeldiği görüldü Hb: 13,4 g/dl, MCV: 86,5, RDW: %13,9 Serum Fe 166 mg/dl, SDBK: 375 mcg/dl, ferritin 37 ng/ml tespit edildi. EMA IgA seviyelerinin 63,204 IU/ml'ye, AGA IgA seviyelerinin ise 13,372 UG/ml'ye düştüğü tespit edildi. Hastanın yapılan spirometrik incelemesinde FEV1: 4,11L, FVC: 4.84L, FEV1/FVC: %85 bulundu. Hasta glutenden yoksun diyeti iyi tolere etti. Hastaya glutensiz diyetle devam etmesi söylenerek, 6 ay sonra kontrole gelmek üzere evine gönderildi.

TARTIŞMA

İdiopatik pulmoner hemosiderozis nedeni bilinmeyen ve genellikle çocuklarda tespit edilen nadir görülen bir hastalıktır (1, 4). Hastalık genellikle çocuklarda bulunmasına rağmen, çok seyrek olarak erişkinlerde de tespit edilebilmektedir (2, 7). Hastalığın doğal seyrinde tekrarlayan diffüz alveolar hemoraji mevcuttur ve yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır. Çoğu hastada alveollerde hemosiderin depolanmasına sekonder olarak demir eksikliği anemisi mevcuttur. Bronkoalveolar lavaj incelenmesinde hemosiderinle yüklü alveolar makrofajlar (siderofajlar) gözlenir. Akciğer parankim biyopsisinde ise pulmoner vaskülit olmaksızın, alveollerde çok sayıda siderofajlar gözlenir (1, 3, 4).

İPH kesin tanısı için açık akciğer biyopsisi yada transbronşial akciğer biyopsisi veya bronkoalveolar lavaj incelenmesinde siderofajların gösterilmesi gerekir (3). Bizim vakamızda da İPH tanısı bronkoalveolar lavaj ve transbronşial akciğer biyopsi incelemesi ile konuldu.

Çölyak hastalığı çocukluk yaş döneminde genellikle gastrointestinal sistem bulguları ile birlikte seyretmesine rağmen, erişkinlerde daha çok atipik bulgularla karşımıza çıkmakta ve özellikle birçok hastalıkla birlikte bulunabilmektedir (5, 6). İPH ile çölyak hastalığı birlikteliği oldukça seyrek görülen bir durumdur. Literatürde bu birliktelikle ilgili sınırlı sayıda vaka sunumu mevcuttur (7-9).

Transbronşial biyopsi ile İPH tanısını koyduğumuz bu vakamızda, gastrointestinal semptomlar olmamasına rağmen çölyak hastalığı ile birlikte bulunabileceğini düşünerek istediğimiz EMA IgA ve AGA IgA otoantikör sonuçlarını pozitif

bulmamız ve yaptığımız duodenal biyopsinin histopatolojik incelemesinde villöz atrofi tespit etmemiz neticesinde, çölyak hastalığı tanısını da koymuş olduk.

Ayrıca hastamızda tekrarlayan hemoptizi olmasına rağmen çekilen akciğer grafisi normal bulundu ve daha sonra yapılan HRCT incelemesinde karakteristik akciğer bulguları tespit edildi. Vakamız bu hali ile Malthora ve arkadaşlarının bildirdikleri vaka ile birebir uygunluk göstermektedir. Bu yazıda da akciğer grafisi normal bulursa dahi tekrarlayan hemoptizileri olan hastalarda HRCT çekilmesinin gerekli olduğu vurgulanmaktadır (7).

İPH ve çölyak hastalığının oluşumunda immüno-lojik mekanizmaların etkili olduğuna inanılmakla birlikte, ikisi arasındaki patogenetik bağlantı hala tam olarak anlaşılammıştır. Çölyak hastalığının oluşmasında CD4 T lenfositler major rol oynamaktadırlar. Genetik olarak predispozan kişilerde gluten alımıyla birlikte uygunsuz T hücre aracılı immun cevap oluşarak çölyak hastalığına neden olmaktadır (8, 10).

İPH'de bazal membran veya endotelde alveoler kapiller defektin olduğu hipotezi ileri sürülmüştür. İPH'nin patogenezinde bronko-alveolar lavaj (BAL) sıvısının sitolojik analizinde CD8/CD4 oranında artma olduğu görülmüştür (8). Her iki hastalık arasındaki bağlantının önemi şundan dolayı daha iyi anlaşılmalıdır ki; çölyak hastalığının tedavisi İPH'nin remisyona girmesine yol açmaktadır (11, 12). Bizim hastamızda da 6 aylık glutenden yoksun diyetle iyi bir cevap elde edilmiştir.

Bouros ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, bir yıldır tekrarlayan hemoptizi atakları olan 19 yaşında bir hastada anti-gliadin antikörlerinin pozitif bulunması üzerine, duodenal biyopsi alınıp villüs atrofi saptanarak çölyak hastalığı tanısı konmuş, bronkoalveolar sıvı incelemesinde hemosiderin gösterilmiştir (8).

Perelman ve arkadaşları tarafından İPH'li bir çocukta çölyak hastalığının birlikteliği tespit edilmiş ve bu yazıda bu birliktelikle ilgili olarak üç patojenik hipotez ileri sürülmüş ve tüm İPH'li hastaların çölyak hastalığı yönünden incelenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Alveoler kapillerlerin bazal membranlarında gıda allerjenlerini içeren dolaşan immün komplekslerin depolanması, alveoler bazal membran antijeni ile antitiretikülin antikörler arasındaki reaksiyon ve çölyak hastalığının potansiyel etyolojik faktörü olan

adenovirus 12'nin İPH'daki etkisi ileri sürülen hipotezlerdir (9).

Sonuç olarak, gastrointestinal semptomlar olmasa da İPH tespit edilen bir vakada çölyak hastalığı

da mutlaka araştırılmalıdır. Eğer her iki hastalık birlikte bulunursa, sıkı glutensiz diyetle İPH semptomlarında da belirgin düzelmeler olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Milman N, Pedersen FM. Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Epidemiology, pathogenic aspects and diagnosis. *Respir Med* 1998; 92: 902-7.
2. Maalej S, Drira I, Fennira H, ve ark. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults. *Rev Pneumol Clin* 2005; 61: 109-11.
3. Ferrari GF, Fioretto JR, Alves AF, Brandao GS. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: case report. *J Pediatr* 2000; 76: 149-52.
4. Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary hemosiderosis revisited. *Eur Respir J* 2004; 24: 162-70.
5. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of Celiac Sprue. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3237-46.
6. Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: The diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 987-95.
7. Malthora P, Aggarwal R, Aggarwal AN, ve ark. Coeliac disease as a cause of unusually severe anaemia in a young man with idiopathic pulmonary haemosiderosis. *Respir Med* 2005; 99: 451-3.
8. Bouros D, Panagou P, Rokkas T, Siafakas NM. Bronchoalveolar lavage findings in a young adult with idiopathic pulmonary haemosiderosis and coeliac disease. *Eur Resp J* 1994; 7: 1009-12.
9. Perelman S, Dupuy C, Bourrillon A. The association of pulmonary hemosiderosis and celiac disease. Apropos of a new case in a child. *Ann Pediatr* 1992; 39: 185-8.
10. Wright PH, Menzies IS, Pounder RE, Keeling PW. Adult idiopathic pulmonary haemosiderosis and celiac disease. *Q J Med* 1981; 50: 95-102.
11. Reading R, Watson JG, Plat JW, Brid AG. Pulmonary haemosiderosis and gluten *Arch Dis Child* 1987; 62: 513-5.
12. Pacheco A, Casanova C, Fogue L, Sueiro A. Long-term clinical follow-up of adult idiopathic haemosiderosis and celiac disease. *Chest* 1991; 99: 1525-6.
13. Drut R, Rua EC. The histopathology of pediatric celiac disease: order must prevail out of chaos. *Int J Surg Pathol* 2001; 9: 261-4.