

# Hiperbilirubinemi ile Seyreden Çölyak Hastalığı

## Severe Hyperbilirinemia and Coeliac Disease

Mesut Sezikli, Gökhan Dindar, Melis Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Gastroenteroloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

### ÖZ

Çölyak hastalığı gluten içeren gıdaların alımıyla tetiklenen otoimmün bir bozukluktur. Farklı klinik tablolar oluşturabilir (1).Çoğunlukla çocukluk çağında tipik bulgularla tanı almasına rağmen erişkin yaşta da çok farklı klinik tablolar ile gelebilir. Tipik bulguları karında şişkinlik,glutenli gıda yemek sonrası diyare atakları,kilo alamama iken hastalar atipik olarak eklem ağrısı,demir eksikliği anemisi,nedeni bilinmeyen karaciğer hasarı,kadınlarda abortus ve infertilite gibi bulgular ile gelebilir. ÇH toplumdaki sıklığı %1-2 civarındadır (2). IVF tedavisi sonrası asit, sarılık ve genel durum bozukluğu gelişen ve çölyak hastalığı tanısı konan bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak; hiperbilirubinemi; infertilite

### ABSTRACT

Celiac disease is an autoimmune disorder triggered by the intake of foods containing gluten. It can create different clinic tables. Although it is usually diagnosed with typical findings in childhood, it may come with very different clinical tables in adulthood. While bloating, diarrhea after gluten intake and inability to gain weight are its typical findings, patient can admit with its atypical findings as joint pain, iron deficiency anemia, abnormal liver function test, infertility and abortus in women. It's prevalence is about 1-2 %. We present a case who was taken diagnosis of celiac disease when presented with ascites, icterus and general statement disorientation after IVF treatment.

**Key words:** Celiac disease; hyperbilirinemia; Infertility

### İletişim / Correspondence:

Dr. Mesut SEZİKLİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Gastroenteroloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

E-mail: drsezikli@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 25.01.2017

Kabul Tarihi: 2.10.2017

## GİRİŞ

Çölyak Hastalığı (ÇH); genetik duyarlılığı olan kişilerde buğday, arpa, çavdar ve yulaf aracılığıyla gluten veya glutenle ilişkili protein alımından sonra gelişen ince barsak malabsorbsiyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (1). Toplumdaki sıklığı %1-2 civarındadır (2). Gelişmiş toplumlarda daha sık görülür. Çoğunlukla çocukluk çağında tipik bulgularla tanı almasına rağmen erişkin yaşta da çok farklı klinik tablolar ile gelebilir. Tipik bulguları karında şişkinlik, glutenli gıda yemek sonrası diyare atakları, kilo alamama iken hastalar atipik olarak eklem ağrısı, demir eksikliği anemisi, nedeni bilinmeyen karaciğer hasarı, kadınlarda abortus ve infertilite gibi bulgular ile gelebilir. Nedeni açıklanamayan transaminaz yüksekliklerinin yaklaşık % 10'unda ÇH olduğu saptanmıştır (3). Atipik bulgularla başlangıç erişkin yaşta daha sık görülmektedir (4). Olgumuzda erişkin çağda çölyak hastalığının atipik olarak akut karaciğer hasarı ile tanı alabileceğinden bahsettik.

## OLGU

Otuz üç yaşında daha önce 3 kez abortus öyküsü olan hasta bize ishal, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, sarılık şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. İshal gıda alım azlığına bağlı azalmakta ve kansızdı. Karın ağrısı da eşlik etmekte idi. Kusma yemekle ilişkili idi. Hasta 3 ay önce benzer şikayetlerle dış merkeze başvurmuş, o dönemde IVF (GnRH analogu) tedavisi alan hastanın yapılan tetkiklerinde karaciğer enzimlerinde yükseklik dışında belirgin patoloji saptanmamıştı. Hastanın sklera ve cilt sarı idi. Batın hassas, rebound ve defans yoktu. Karaciğere toksik ilaç, besin alım öyküsü yoktu. Viral hepatit belirteçleri negatifti. AST, ALT'ye göre ön planda yüksekti. PT ve total bilirubin (direk önde) değeri yatışı süresince yükseliş trendinde idi (ALT:80, AST:117, ALP:183, GGT:158, LDH:610, Total bilirubin: 5,98, İndirek bilirubin:1,38, Albumin:1.5, INR:3.78). Yatışı süresince PT ve total bilirubin değerleri progresif olarak artma eğilimindeydi. Ultrasonografide; karaciğer konturları düzgün, kraniokaudal uzunluğu 178mm ile normalden büyük, parankim ekosu grade 2 hepatosteatoza sekonder artmıştı. İntra ve ekstrahepatik safra yollarında dilatasyon saptanmadı. Safra kesesi duvar boyut ve kalınlığı normal, kese içinde yoğun safra çamuru ile uyumlu

ekojeniteler izlendi. Perikolesistik az miktarda serbest sıvı ve douglasta az miktarda yoğun içerikli serbest sıvı izlendi. Hastada Overian Hiperstimulasyon Sendromu (OHSS) düşünüldü. OHSS açısından risk faktörleri hastamızda mevcuttu (genç, VKİ <25). Hastamızda OHSS ağır klinik formunda görülebilen karaciğer fonksiyon testlerinin değişikliği mevcut olmasına rağmen renal yetmezlik, akciğer ve batında yaygın sıvı toplanması yoktu. OHSS hafif formu hastamızda olabileceğini düşündük. Hastanın abort sayısı, ishal, karaciğer enzim yüksekliği bir arada düşünülürse OHSS dışında veya OHSS' nin tetikleyebileceği hastalıklar açısından ayırıcı tanıya gitmeyi düşündük. Bu arada hastaya tedavi sürecinde oral beslenme yapılmadı. Albümin düşüklüğü ve ishal nedeni elektrolit imbalansı olan hastaya albümin replasmanı ve hidrasyon tedavisi verildi. Günlük elektrolit, KCFT, hemogram takipleri yapıldı. Hastanın tromboz, Antifosfolipid Antikor Sendromu (AFAS) etiyolojisi için otoimmün parametreleri çalışıldı. Hastanın bilateral alt ekstremitte venöz doppler USG çekildi. Tromboz bulgusu saptanmadı. AFAS için hastanın laboratuvar tetkiklerinde spesifik antikorlar negatif izlendi. Portal venöz doppler USG çekildi. Portal venöz doppler USG yorumunda ana portal venin 12 mm ve açık olduğu ve ana portal vende tromboz olmadığı saptandı. Akım yönü hepatopedaldi. Hepatik venler açık ve splenik ven 6.5mm çaplı ve açıktı. Superior mezenterik vende tromboz bulgusu yoktu. Vena kava inferior açıktı. Kollateral bulgusu ve asit saptanmadı şeklinde idi. Hastanın çölyak parametreleri çalışıldı. Doku Transglutaminaz Ig A pozitif olarak geldi. Gastroskopisi Çölyak ile uyumlu idi. Hastanın oral beslenmesi açılarak glutensiz diyet başlandı. Hastanın diyet başlangıcından sonra klinikte minimal düzelme saptandı. INR yüksekliği için hastaya 3 gün üst üste IV K vitamini verildi. Hastanın INR düzeyinde azalma görüldü. Hastanın diyet sonrası 15 gün içinde KCFT anlamlı düzelme INR, AST, ALT, Bilurubin düzeylerinde azalma görüldü. Albumin düzeyi normale geldi. İshal ve şişkinlik şikayeti azaldı. Elektrolit imbalansı olmadı. Hastanın 25-OH D vitamini düzeyi çalışıldı. D vitamini düşük gelen hastaya D vitamini ve kalsiyum replasman tedavisi verildi. Kalsiyum

replasmanı sonrası hastanın hematolojik parametrelerinde anlamlı bir düzelme görüldü. Hasta genel iyilik hali ile taburcu edildi.

### TARTIŞMA

Nedeni bilinmeyen karaciğer enzim yüksekliği klinikte sık rastlanan sorunlardandır. Yanında eşlik eden semptomlar ve laboratuvar verileri klinisyene yol gösterebilir. Hastamızda AST ön planda olan serum aminotransferaz yüksekliği ve görüntüleme karaciğer yağlanması dışında bulgu olmaması, hepatit ve otoimmün belirteçlerinin negatif olması, hastanın alkol kullanım öyküsü olmaması bizi tanıda primer karaciğer hasarından uzaklaştırdı. Eşlik eden diğer klinik bulgularla beraber değerlendirildiğinde hastada öncelikle OHSS düşünüldü. Kliniği ağır olmasa da tekrarlayan abortus öyküsü ve IVF tedavisi sonrası gelişmiş olması OHSS için pozitif bulgulardı. OHSS ağır formunda batında assit, plevral efüzyon ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülebilir. Bunun sebebi tam açıklanamamış olsa da çeşitli hipotezler vardır. Östrojen ve progesteronun kolestatik etkisi veya artmış kapiller permeabilitenin karaciğer hücreleri üzerine yıkıcı etkisi olabilir. Gebelik yoksa bulgular tedavisiz 1 hafta içinde geriler (5). Hastamızda karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmaya tromboz bulguları, renal yetmezlik, plevral efüzyon eşlik etmedi. Ayrıca bulgular 1 haftadan uzun sürdü. Hastanın 3 abortus öyküsü olması hepsinin ilk trimesterde olması ve tromboz açısından incelendiğinde trombotik bir hastalık lehine bulgu olmaması dikkat çekti. Bu nedenle de ayırıcı tanı için çölyak seroloji istendi. Çölyak hastalığı sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıkarken orta-ileri yaşlarda da atipik şikayetlerle gelebilmektedirler. Çölyak hastalığında klinik bulgular geniş bir yelpazede görülebilir (3). Esas etkilenen barsak olmasına rağmen %20-30 oranında diğer organ ve dokuların etkilendiği sistemik tablo oluşabilir. Deri, tiroid, kalp, pankreas, eklem, kas, kemik, üreme sistemi, santral, periferik sinir sistemi ve karaciğer tutulumu görülebilir (2). Atipik klinikle seyreden çölyak hastalığının ise hem erkek hem de kadınlarda infertilite problemleri ve gebelik komplikasyonları ile ortaya çıkabildiği bilinmektedir (6). Çölyaklı kadınlarda ise daha çok fertilitate ile ilgili çalışmalar yapılmış olup özellikle açıklanamayan infertilitesi

olan kadınlarda çölyak hastalığı sıklığındaki artış ve glutensiz diyet sonrası bu hastalarda gebelik oranlarındaki artış dikkat çekmiştir (7,8). Çölyak hastalığının atipik bulgularından biri de karaciğer enzim yüksekliğidir. Erişkin hastalarda yaklaşık %50 oranında karaciğer fonksiyon testlerinde nedeni bilinmeyen yükseklik görülebilir (3). Çölyak hastalığının tipik belirtileri olmadan karaciğerde fibroz, steatoz hatta siroz bulguları ile tanı alabileceğini gösteren çalışmalar vardır (9,10). 1977 yılında yayınlanan Hagander ve arkadaşlarının yaptığı ÇH ile karaciğer hasarı birlikteliğini gösteren bir çalışmada; yeni tanı alan ÇH olan 74 yetişkinden 30'unda serum aminotransferaz yüksekliği görülmüş ve glutensiz diyet sonrasında 19'unda enzim konsantrasyonları normal seviyelere gelmiştir (11). Çölyak hastalığı bazen çölyak krizi şeklinde klinik verebilir. Çölyak krizi hayatı tehdit edici bir komplikasyondur. Klinik olarak hastalarda ağır diyare, dehidratasyon ve metabolik bozukluk, hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipoproteinemi görülmektedir (12-14) Ağır malnütrisyon, infeksiyon, hipoproteinemi, intestinal bakteriyel aşırı çoğalma ve antikolinergik ilaçlara bağlı intestinal motilitede azalma gibi faktörler çölyak krizi görülme sıklığını artırmaktadır. Hızlı tanı ve tedavi sayesinde komplikasyonların görülme oranı azalmaktadır (15). Hastamızda çölyak hastalığı ile uyumsuz olacak şekilde ALP, GGT, LDH gibi kolestatik karaciğer enzim yüksekliği vardı. Ekstrahepatik kolestazi düşündürecek safra yollarında genişleme veya taş,tümör bulgusu yoktu. Hastada intrahepatik kolestaz düşünüldü. Çölyak hastalığı süresince veya çölyak krizinde karaciğer enzim yükseklikleri beklense de bilirubin yüksekliği beklenen bir bulgu değildir. Bilirubin yüksekliği OHSS sırasında gelişebilir. INR yüksekliği K vitamini cevap vermesi akut karaciğer hasarından çok uzamış kolestaza bağlı olduğu düşünüldü. Tedavi olarak OHSS de destek tedavisi yeterli iken çölyak krizi düşünülüyorsa steroid tedavisi düşünülmelidir. Literatürde, destekleyici tedaviye ek olarak verilen glutensiz diyet ile yanıt alınamayabileceği, bu nedenle hastalara sistemik steroid tedavisi verilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Adlersberg ve ark. (17) erişkin hastalarda, steroid tedavisinin başlangıçta faydalı olduğunu ancak tedavi kesildikten sonra

klinik bozulmanın tekrar olduğunu bildirmişlerdir. Lloyd-Still ve ark. (18), üç çölyak krizi tanısı konulan hastayı sistemik steroid tedavisi ile başarı ile tedavi etmişlerdir. Biz hastamızda OHSS ile çölyak kliniği içiçe girdiği için çölyak krizinden ziyade Çölyak zemininde hafif OHSS düşündük ve steroid tedavisi vermedik. Diyet ve destekle hasta kliniği rahatladı.

### SONUÇ

Olgumuzda tekrarlayan abortus öyküsü olması nedenli ön tanıda OHSS düşünüldü. Biz hastamızda çölyak zemininde infertilite ve IVF tedavisine bağlı olarak gelişen hafif OHSS düşündük. Tamamen destek tedavisi ve çölyak diyeti ile hastanın kliniğinin düzelmesi de düşüncemizi tekrarlar nitelikte idi. Çölyak hastalığını infertilite şikayeti olan karaciğer enzim bozukluğu olan hastalarda unutmamız gerektiğini düşünüyoruz. Hastamız diyete uyumu halinde infertilite açısından kadın doğumla takip edilmektedir.

### KAYNAKLAR:

1. Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007; 357:1731-43.
2. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. NIH Consens State Sci Statements 2004; 21:1- 23.
3. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. Hepatology 1999; 29:654-7.
4. Poddar U. Pediatric and adult celiac disease: similarities and differences. Indian J Gastroenterol. 2013; 32:283-8.
5. Tan SL.,Balen A., el-Hussein E., et al. The administration of glucocorticoids for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization: a prospective randomized study. Fertil-Steril . 1992; 58:378-83
6. Pablo Olivera, Juan Lasa. Celiac Disease and the Risk of Infertility. International Journal of Celiac Disease, 2015; 3; 84-6.
7. Morris JS, Adjukiewicz AB, Read AE. Coeliac infertility: an indication for dietary gluten restriction? Lancet 1970; 1: 213-4.
8. Collin P,Vilksa S,Heinonen S.P et al. Infertility and coeliac disease. Gut 1996; 39: 382-4
9. Bakhshipour A, Kaykhaei MA, Moulaei N et al.Prevalence of coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Arab J Gastroenterol. 2013; 14:113-5.
10. Demir H, Yüce A, Çağlar M, et al. Cirrhosis in children with celiac disease. J Clin Gastroenterol 2005; 39:630-3.
11. Hagander B, Berg NO, Brandt L, et al. Hepatic injury in adult coeliac disease. Lancet 1977; 2: 270-2
12. Mones RL, Atienza KV, Youssef NN, et al. Celiac crisis in the modern era. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45:480-3.
13. Jamma S, Rubio-Tapia A, Kelly CP, et al. Celiac crisis is a rare but serious complication of celiac disease in adults. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8:587-90.
14. Bhattacharya M, Kapoor S. Quadriplegia due to celiac crisis with hypokalemia as initial presentation of celiac disease: A case report. J Trop Pediatr 2012; 58:74-6.
15. Kenrick K, Day AS. Coeliac disease: Where are we in 2014? Aust Fam Physician 2014; 43:674-8.
16. Baranwal AK, Singhi SC, Thapa BR, Kakkar N. Celiac crisis. Indian J Pediatr. 2003;70:433-5.
17. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, et al. Prevalance and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11:283-8.
18. Arslan N, Büyükgebiz B, Öztürk Y, et al. The prevalance of liver function abnormalities in pediatric celiac disease patients and its relation with intestinal biopsy findings. Acta Gastroenterol Belg 2005; 68:424-7.