

## AİLESEL ALOPESİ VE OTOİMMUN POLİGLANDULER SENDROM TİP3 *FAMILIAL ALOPECIA AND AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 3*

Fatma Gülru ERDOĞAN<sup>1</sup>, Ayça TÖREL ERGÜR<sup>2</sup>, Münevver GÜVEN<sup>1</sup>, Aysel GÜRLER<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup> Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

### ÖZET

Dermatoloji polikliniklerinde sıkça görülen alopesi areatanın genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyici bir faktör ile ortaya çıkan organ spesifik otoimmün bir hastalık olduğu ve sıklıkla diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olabildiği bilinmektedir. Alopesinin diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliğinde otoimmün poliglanduler sendromlar tanımlanmaktadır. Otoimmün poliglanduler sendromlar günümüzde OPS tip 1, 2, 3, 4 olarak 4 ana tipe ayrılmakta olup, alopesi her tipte bulunabilmekle beraber en sık OPS tip 3'te görülmektedir. OPS tip 3 tanısı için otoimmün tiroid hastalığına ilaveten Addison hastalığı ve/veya hipoparatiroidizm dışında bir otoimmün hastalığının mevcudiyeti gerekmektedir. 2001 yılında Betterle OPS tip 3'ü 4 subgruba (tip 3A, 3B, 3C, 3D) ayırmış olup otoimmün tiroid hastalığına ilaveten alopesinin bulunması OPS tip 3C olarak sınıflandırılmıştır.

Burada alopesi areata tanısıyla kliniğimize başvurmuş 6 yaşında erkek hasta ve 5 yaşındayken alopesi universalis tanısı almış ağabeyi zaman içinde poliglandüler tutulum geliştirmeleri nedeniyle, alopesi areataya eşlik edebilecek otoimmün hastalıklar ve genetik incelemeler vurgulanmak istenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Alopesi areata, otoimmün poliglanduler sendromlar

#### Yazışma Adresi:

**Dr. Fatma Gülru ERDOĞAN**  
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Dermatoloji Ana Bilim Dalı  
ANKARA  
e-posta: gulruer@gmail.com

**ABSTRACT**

Alopecia areata, which is frequently seen in dermatology polyclinics, is known to be an organ specific autoimmune disease appearing with a genetic tendency and environmental triggering factors and is often associated with other organ specific autoimmune diseases. Autoimmune polyglandular syndromes are defined for the association of alopecia with other autoimmune diseases. Autoimmune polyglandular syndromes (APS) are divided into 4 major types as type 1, 2, 3, and 4. Alopecia appears in all types, especially in type 3 of APS. For the diagnosis of APS type 3, besides the presence of autoimmune thyroid disease, another autoimmune disease except Addison's disease or hypoparathyroidism is required. In 2001, Betterle subdivides APS type 3 into four subgroups (Type 3A, 3B, 3C, and 3D) and coincidence of autoimmune thyroid disease with alopecia is classified as type 3C.

Here, 6-year-old male patient with the diagnosis of alopecia areata and his brother diagnosed as alopecia universalis when he was 5-year-old eventually had polyglandular involvement are presented to emphasize associated autoimmune diseases and genetic studies.

**Key words:** Alopecia areata, autoimmune polyglandular syndromes

**GİRİŞ**

Alopesi areata, saçlı deri veya vücudun herhangi bir yerindeki kılların keskin sınırlı, skuam bulunmayan ve skatris bırakmayan yamasal kaybıdır. Bazen tüm saçların döküldüğü total alopesiye kadar ilerleyebildiği gibi, total saç kaybına ilaveten vücut (kirpik, kaş, koltuk altı ve pubik kılları içine alan) kıllarının tutulduğu alopesi universalise de neden olabilmektedir. Her iki cinsiyeti eşit olarak etkilemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda insidansı %0.1-0.2 ve yaşam boyu risk %1.7 olarak gösterilmiştir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkmakla birlikte alopesi areatanın ilk epizotunun başlangıcı hastaların %85.5'inde 40 yaşından öncedir. Çoğu çalışma alopesi areatanın genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyici bir faktör ile ortaya çıkan organ spesifik otoimmün bir hastalık ve sıklıkla

diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisi olduğunu desteklemektedir(1-5). Alopesinin diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliğinde otoimmün poliglanduler sendromlardan bahsedilmektedir (6-10).

**OLGU**

6 yaşında erkek hasta, saçlarında bölgesel dökülme şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde hastanın 6 ay önce saçlı deride küçük bir alanda başlayan saç dökülmesinin giderek ilerlediği öğrenildi. Özgeçmişinde özellik saptanmadı. Soy geçişinde 15 yaşındaki ağabeyinde 10 yıl önce 5 yaşındayken alopesi areata ile başlayıp tüm vücut kıl kaybı ile seyreden alopesi universalis tanısı mevcut olduğu ve uzun süre saçlı deri ve kaşa topikal steroid ve immunomodulator tedaviler sonrası ağabeyinin tamamen iyileştiği ve bu dönemde ağabeyine



**Resim 1.** Hastanın ilk başvuru anındaki alopesik odakları



**Resim 3.** Hastanın kontrolünde genişleyen alopesik alanları



**Resim 2.** Hastanın ilk başvuru anındaki alopesik odakları



**Resim 4.** Hastanın kontrolünde genişleyen alopesik alanları

yapılan tiroid fonksiyon testleri, antikorları, vitamin B12 düzeyi tamamen normal sınırlarda bulunduğu öğrenildi.

Fizik muayenesi bilateral retraktil testis dışında normal olan hastanın dermatolojik muayenede, saçlı deride sol temporal bölgede yaklaşık 15 cm çapında, verteks ile oksipital bölge arasında 5 adet yaklaşık 4'er cm çaplarında, yer yer birbirleri ile birleşmiş alopesik odakları mevcuttu. Atrofi, eritem ve skuam saptanmadı (Resim 1, 2).

Hastanın açlık kan şekeri (AKŞ), karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, tam kan tetkiki, demir, demir bağlama

kapasitesi, ferritin, folat, vitamin B12, tiroid fonksiyon testlerini içeren laboratuvar testleri normal sınırlar içerisindeydi.

Hastaya alopesi areata tanısı ile intervallerle topikal kortikosteroid ve asit asetik gliasiyalı losyon tedavisi başlandı. Üç aylık tedavinin sonunda hastanın lezyonlarının belirgin artış göstermesi üzerine otoimmün poliglandüler sendromlar açısından hastamızın ve ağabeyinin ileri tetkikleri yapıldı (Resim 3,4) (Tablo1).

**Tablo1. Olguların laboratuvar değerleri**

	OLGU 1	OLGU 2
Serbest T4(0.8-1.8ng/ml)	1.63	1.66
Serbest T3(2.3-4.43ng/ml)	5.66 ↑	4.48 ↑
TSH(0.27-4.2ulu/ml)	6.55 ↑	5.25 ↑
Anti Tg(0-115 IU/ml)	200.9 ↑	499 ↑
Anti TPO(0-34 IU/ml)	79.9 ↑	254 ↑
Endomisyal Ab IgA (<20 negatif , 20-25: borderline , >25 pozitif)	27 EU/ml ↑	Negatif
Vit B12(197-866 pg/ml)	532	174.9 ↓
Tiroid USG	Normal	Parankim heterojen , sağ lobda kolloid kist
HLA doku grubu	HLA-A11,24 HLA-B7 ,48 HLA-DR10 ,12,52 , HLA-DQ 5,7	HLA-A 3 , 24 HLA-B 44, 48 HLA-DR 12, 16, 51,52 HLA-DQ 5 ,7

Hastamız (olgu 1) ve ağabeyinde (olgu2) otoimmün tiroid hastalığı için bakılan tetkiklerinde serbest T4 normal, serbest T3, TSH, anti Tg, anti TPO yüksek olarak tespit edildi. Olgu 1'in tiroid USG'si normal, olgu 2'nin tiroid USG'si parankim heterojen, sağ lobda kolloid kist olarak saptandı.

Olguların otoimmün tip 1 DM (diabetes mellitus) için bakılan tetkiklerinde AKŞ, TKŞ, açlık insülin, tokluk insülin değerleri normal seviyelerde tespit edildi. ICA (adacık hücre antikor) ve GAD (glutamik asid dekarboksilaz) antikorları negatif olarak saptandı.

Olguların hipoparatiroidizm için bakılan PTH (paratiroid hormon) değeri normal olarak geldi. Ca, P, ALP, 25(OH) Vit D3 değerleri normal seviyelerde tespit edildi.

Addison hastalığı için olgu 1 ve olgu 2'ye bakılan sabah kortizol düzeyi, ACTH (Adreno kortikotropik hormon) düzeyi normal, ACA (adrenal korteks antikor), (21-OH) 21 hidroksilaz antikorları negatif tespit edildi.

Çölyak hastalığı için bakılan endomisyal antikor IgA

seviyesi olgu 1'de yüksek(27 EU/ml) tespit edilirken, olgu 2'de normaldi. Antigliadin antikor Ig A, Ig G iki olguda da normaldi.

Olgu 1'in Vit B12 seviyesi normal seviyelerde iken, olgu 2'de normal seviyenin altında saptandı. Olguların intrinsek faktör antikor, parietal hücre antikorları negatif olarak saptandı. Ayrıca olguların ANA' sı (Anti nükleer antikor) negatifti.

Her iki olguda saptanan HLA doku grupları tablo 1'de gösterilmekte olup; her iki olguda HLA A24, HLA B48, HLA DR12, 52 ve HLA DQ 5, 7 HLA doku grupları ortak olarak tespit edilmiştir.

Olgu 1'de endomisyal antikor IgA pozitifliğinin çölyak hastalığı tanısı için yeterli olmadığı, kesin tanı için ince bağırsak biyopsisi, olgu 2'deki vitamin B12 düşüklüğünün vejeteryan olmayan, normal beslenmesi olan çocuklarda otoimmün gastrit, pernisyöz anemi gibi bir çok nedeninin olduğu ve vitamin B12 düşüklüğü için ileri araştırılma yapılması gerektiği belirtilen aile her iki çocuğu için de ileri araştırmayı kabul etmedi ve hastalar kontrole alındı.

Bu olgu sunumu öncesi hastalardan ve hastaların ailesinden hastanın fotoğraflarının ve hastaların hastalık bilgilerinin yayın amacıyla kullanılacağına dair onay alındı.

## TARTIŞMA

Otoimmün poliglanduler sendromlar(OPS), klasifikasyonları hala tartışılan ve değişikliğe uğrayabilen antitelere. Bugün en son yapılan sınıflamaya göre OPS'ler tip1, 2 ,3, 4 olarak ayrılmakta olup, alopesi her tipte bulunabilmekle beraber en sık OPS tip 3'te görülmektedir (Tablo2)(6). Otoimmün poliglanduler sendrom tip 1 için kronik kandidiyazis, kronik hipoparatiroidizm, otoimmün Addison hastalıklarından en az 2'sinin mevcut olması, OPS tip 2 için, mutlaka otoimmün adrenal yetmezlik olması ve buna ilaveten tip 1 otoimmün DM ve/veya otoimmün tiroid hastalığı olması gerekmektedir. Ayrıca OPS tip 1 ve tip 2'ye eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar da bulunabilmektedir (6,9,10).

Otoimmün poliglanduler sendrom tip 3 için, mutlaka otoimmün tiroid hastalığı olması ve buna ilaveten Addison hastalığı ve/veya hipoparatiroidizm dışında

**Tablo2. OPS klasifikasyonu**

OPS tip 1	MAJOR KRİTERLER (Tanı koydurucu) *Kronik Kandidiasis , *Kronik Hipoparatiroidizm, *Otoimmün Addison Hastalığı (en az 2 tutulumun olması gerekir) Eşlik edebilen diğer otoimmün hastalıklar
OPS Tip 2	MAJOR KRİTERLER (Tanı koydurucu) *Otoimmün Adrenal Yetmezlik (%100) (olmazsa olmaz) ilaveten, *Tip 1 Otoimmün DM ve/veya Otoimmün Tiroid Hastalığı olması Eşlik edebilen diğer otoimmün hastalıklar
OPS tip 3	MAJÖR KRİTER (tanı koydurucu) *Otoimmün Tiroid Hastalığı (olmazsa olmaz) ek olarak, *Addison Hastalığı ve/ ya da Hipoparatiroidizm dışında bir otoimmün hastalığın mevcudiyeti
OPS tip 4	OPS Tip 1,2,3 tanımına uymayan otoimmün poliglandüler tutulum OPS Tip 4 olarak sınıflandırılmaktadır

bir otoimmün hastalığın mevcudiyeti gerekmektedir. Betterle ve arkadaşları tarafından 2001 yılında OPS tip 3 ün ayrıntılandırılmış sınıflandırılması yapılmıştır ve tip 3A, 3B, 3C, 3D olarak 4 alt gruba ayrılmıştır (Tablo3) (6,7). Otoimmün tiroid hastalığına ilaveten alopesinin olması OPS tip 3C olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca OPS tip 1, 2, 3 tanımına uymayan diğer tüm otoimmün poliglandüler tutulum kombinasyonları OPS tip 4 olarak sınıflandırılmaktadır (6) .

Otoimmün tiroid hastalığı toplumda en sık izlenen otoimmün hastalık olup, genel populasyonda %7-8 görülür. Çalışmalarda otoimmün tiroid hastalığına sahip kişilerin %52'sinde başka otoimmün hastalık (komplet) ya da klinik otoimmün hastalık mevcut olmasa bile organ spesifik olan ve olmayan antikorların mevcut (inkomplet) olduğu gösterilmiştir. Buna istinaden toplam popülasyonun %3.5 - 4 ünde komplet veya inkomplet OPS tip 3 mevcuttur (6). Otoimmün poliglandüler sendrom tip 3 daha çok orta yaş kadınlarda görülmekle beraber her yaş grubunda da görülebilmektedir. OPS tip 3'ün etiyojisi otoimmün, çevresel ve genetik faktörleri içermektedir. Otoimmün poliglandüler sendrom tip 3'ün kalıtım modeli iyi tanımlanmamış olup heterojen bir geçiş gösterdi-

**Tablo 3. OPS ti 3 alt tipleri.**

Otoimmün Poliendokrin Sendrom Tip 3 (Betterle2001)			
Hashimoto Tiroidi İdiyopatik Miksödem Aseptomatik Tiroidit	Endokrin Eksoftalmus		Graves Hastalığı
+	+	+	+
* Tip 1 DM * Hirata Sendromu  * Premetur ovaryan yetmezliği * Lenfositik hipofizit * Nörohipofizit	* Atrofik gastrit * Pernisyöz anemi * Çölyak hastalığı  * Kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları  * Otoimmün hepatit * Primer bilier siroz * Sklerozan kolanjit	* Vitilligo * Alopesi  * Otoimmün Trombositopeni * Otoimmün hemolitik Anemi * Anti-fosfolipid Sendromu * Miyastenia Gravis * Stiff-man Sendromu * Multiple Skleroz	* SLE * DLE * Miks konnektif doku hastalığı * Romatoid Artrit * Reaktif Artrit * Skleroderma * Sjögren Sendromu  * Vaskülit
Endokrin Hastalıklar 3A	Gastrointestinal Sistem 3B	Deri / hemopoietik / sinir sistemi 3C	Kollojen Hastalıklar / Vaskülit 3D



ği düşünülmektedir. HLA klas 2 genlerinden HLA DR1, HLA DQA1, HLA DQB1, HLA DR B1 ile ilişki gösterilmiştir, ancak non-HLA genler henüz tanımlanmamıştır. Olgularımızda bakılan HLA doku gruplarında ilişkili doku grupları saptanmamıştır. Ayrıca ailesel olguların olması inkomplet penetrasyon gösteren OD bir geçiş olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu inkomplete penetrasyon nedeniyle hastaların birinci derece akrabalarında herhangi bir otoimmün bir hastalık bulunmayabilmektedir (7) .

HLA-DQ 7 ve HLA DR 4 pozitifliği olan hastalarda alopesi totalis ve alopesi universalis gelişim riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (5). Bizim olgularımızın her ikisinde de HLA-DQ7 pozitifliğinin, olguların başlangıçta alopesi areata ile başlayıp bir olguda alopesi totalis, diğerinde alopesi universalis gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Yani kısaca genetik faktörler hem bu hastalığa yatkınlığı, hem de hastalığın ciddiyetini etkileyebilmektedir.

Olgu 1 ve olgu 2'ye yapılan tetkikler neticesinde otoimmün Addison hastalığı, tip 1 DM, hipoparatiroidi düşünülmemiştir. Her iki kardeşin fizik muayenesinde ve öyküsünde kronik kandidiyazis yönünden şüpheli bulgu tespit edilmemiştir.

Olgu 1 ve olgu 2'ye TFT, anti Tg, anti TPO, tiroid USG sonuçları ile hashimoto tiroiditi tanısı tanısı konularak pediatrik endokrinoloji bölümü tarafından takibe alınmıştır.

Çölyak hastalığı değişik popülasyonlarda %1-%5.6 oranında görülebilen genetik otoimmün bir enteropati olup birincisi 8-12 ay, ikincisi 3-4. dekatta olmak üzere bimodal yaş dağılımı göstermektedir ve ortalama tanı yaşı 8.4'tür. Çölyak hastalığı geniş bir spektruma sahip olup gastrointestinal semptomlarla seyreden tipik ve gastrointestinal semptomların olmadığı sessiz ve latent formları bulunmaktadır. Çölyak hastalığının tanısında kullanılan endomisyal antikor IgA ve Ig A doku transglutaminaz antikorlarının sensitivitesi ve spesifitesi %95-100 olarak bildirilmektedir. Ancak yine de Çölyak hastalığı için altın standart test ince bağırsak biyopsisi olup, seroloji pozitif gelen hastaların ince bağırsak biyopsisi ile teyit edilmesi önerilmektedir (11-15). Olgu 1'de gastrointestinal semptomlar ve bulgular bulunmamaktadır. Öte

yandan Çölyak hastalığına sahip çocuk ve adolesanların sıklıkla cilt problemleri, boy kısalığı, yorgunluk ve davranış bozukluğu gibi ekstraintestinal bulgular ile doktora başvurduğu ve genellikle orta yaşa kadar tanı alamadıkları saptanmıştır (11). Endomisyal antikor IgA: 27 EU/ml (pozitif) gelen olgu 1'de Ig A doku transglutaminaz antikor çalışılmamıştır. Olgu 1'in anti gliadin antikor Ig A ve Ig G'si normal gelmesine rağmen, endomisyal antikor IgA'nın Çölyak hastalığı açısından daha spesifik ve sensitif olması nedeniyle bu durum olgu 1'in Çölyak hastalığı geliştirebileceği şeklinde yorumlanmıştır (13). Endomisyal antikor IgA'sı pozitif olarak gelen olgu 1'de tanıyı doğrulamak için endoskopik ince bağırsak biyopsisi yapılması gerektiği aileye anlatılmıştır. Ancak aile biyopsiyi kabul etmediği için olgu 1 muhtemel çölyak hastalığı açısından takibe alınmıştır.

Çocukluk çağında vitamin B 12 eksikliğinin nedenleri besinlerle yetersiz alım, midede intrinsek faktörün yokluğu, gastrik mukoza atrofi, aklorhidri, serumda intrinsek faktöre ve parietal hücrelere karşı antikorların bulunması, ileumdaki emilimin bozulması ve transkobalamin 2 (TC-2) eksikliği sayılabilir (16). Tip 3 otoimmün poliglanduler sendromda alopesi veya vitiligoya ek olarak tip 1 DM, pernisyöz anemi, atrofik gastrit gibi diğer otoimmün hastalıkların gelişimi beklendiğinden bu hastadaki vitamin B12 eksikliği poliglanduler sendromun bir komponenti olarak değerlendirilmiştir. Tanı için altın standart endoskopik biyopsidir. Pernisyöz anemili hastalarda anti IF antikorları %70 ve anti parietal antikorları %55 oranında pozitif tespit edilmekte olup tanı ekartasyonu için yetersizdir (16,17). Vejetaryan olmayan, beslenme bozukluğu olmayan olgu 2'de vitamin B12'nin eksikliğinin araştırılması gerektiği ve özellikle otoimmün poliglanduler sendromu mevcut olması nedeniyle otoimmün atrofik gastrit, pernisyöz anemi yönünden ileri tetkiklerin yapılması gerektiği belirtilen aile ileri incelemeyi kabul etmemiştir. Bu noktada olgu 2'nin vitamin B12 eksikliğinin alopesi areata tanısından 10 yıl sonra geliştiği, bu aradaki yıllık kontrollerinde vitamin B 12'nin normal bulunduğu akıldaki tutulmalıdır.

Literatürlerde de bizim olgularımızda olduğu gibi sadece alopesi veya diğer bir otoimmün hastalık ile başlayıp yıllar içinde diğer otoimmün hastalıkların ortaya çıkması ile otoimmün poliglanduler sendrom tanısı alan olgular bildirilmiştir (18,19,20). Bu nedenle dermatoloji

polikliniklerinde sıkça gördüğümüz alopesi areata ve vitiligo hastalarında beraberinde olabilecek otoimmün hastalıklar yönünden araştırılmasının sadece ilk muayenede yapılmaması gerektiği, hastaların takiplerinde de belli aralıklarla yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Bu olgularda olduğu gibi dermatoloji polikliniğinde sıkça karşımıza çıkan alopesi areata ve vitiligo hastaları için en önemli konu, ne zaman ve ne şiddette bir otoimmün hastalık geliştireceğinin bilinmemesidir. Bu nedenle alopesi areata ve vitiligo hastalarında uzun süreli multidisipliner izlemin kaçınılmaz olduğu, alopesi ile başvuran hastalarda OPS'nin diğer komponentleri yönünden hastanın ve aile bireylerinin anamnezlerinin detaylı olarak alınması ve zaman içinde eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklar yönünden gerekli tetkiklerinin yapılması gerektiğini vurgulamak amacıyla bu olgular sunulmuştur.

#### KAYNAKLAR

- 1 Wasserman D , Guzman-sanchez DA , Scott K , McMichael A: Alopecia areata. International Journal of Dermatology 2007 ;46 :121-131.
- 2 Hawit F, Silverberg N.B : Alopecia areata in children . Cutis . 2008;82:104 -110.
- 3 Kos L , Conlon J : An update on alopecia areata. Current Opinion in Pediatrics. 2009;21 475-480.
- 4 Hordinsky M, Ericson M: Autoimmunity : alopecia areata. J Investig Dermatol Symp Proc 2004; 9:73-78.
- 5 Colombe B.W, Lou C.D , Price V.H: The genetic basis of alopesi areata: HLA associations with patchy alopecia areata versus alopesi totalis and alopecia universalis. J Investig Dermatol Symp Proc. 1999;4:216-219.
- 6 Betterle C , Zancetta R: Update on autoimmune polyendocrine syndromes(APS). Acta Biomed 2003;74:9-33.
- 7 Aung K, Salmon M: Polyglandular autoimmune syndrome, type 3. <http://emedicine.medscape.com/article/124398-overview>.
- 8 Obermayer-Straub P , Manns M.P: Autoimmune polyglandular syndromes. Bailliere's Clinical Gastroenterology. 1998;12:293-315.
- 9 Majeroni BA, Patel P : Autoimmune polyglandular syndrome, type 2. Am Fam Physician 2007;75:667-670.
- 10 Amerio P , Tracanna M , De Remigis P , Betterle C , Vianale L , Marra M.E , Di Rollo D , Capizzi R , Feliciani C , Tulli A : Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. Clinical and Experimental Dermatology. 2006;31:746-749.
- 11 Klapproth J-MA , Yang VW: Celiac sprue. <http://emedicine.medscape.com/article/171805-overview>.
- 12 Zawahir S , Safta A , Fasano A : Pediatric celiac disease. Current Opinion in Pediatrics. 2009;21:655-660.
- 13 Thom S , Longo BM , Running A , Ashley J: A guide to successful diagnosis and treatment. The Journal for Nurse Practitioners. 2009: 244-252.
- 14 Evans KE , Malloy AR , Gorard DA . Changing patterns of coeliac serology requests. Alimentary pharmacology&thereapeutics.2009;2 9:1137-1142.
- 15 Van den Driesshe A , Eenkhhoorn V , Van Gaal L , De Block C : Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. Neth J Med. 2009;67:376-387.
- 16 Glader B : Megaloblastic Anemias . Nelson Textbook of Pediatrics. Ed. Behrman RE , Kliegman RM , Jenson HB . 17. baskı . U.S.A ,Elsevier Science 2004;1611-1613.
- 17 Carmel R: Reassessment of the relative prevalences of antibodies to gastric parietal cell and to intrinsic factor in patients with pernicious anemia. Clin Exp Immunol. 1992;89:74-77.
- 18 Suzuki C , Hirai Y , Terui K , Kohsaka A , Akagi T , Suda T . Slowly progressive type1 diabetes mellitus associated with vitiligo vulgaris , chronic thyroiditis , and pernicious anemia. Internal Medicine. 2004;43:1183-1185.
- 19 Shimomura H , Nakase Y , Furuta H , Nishi M , Nakao T , Hanabusa T , Sasaki H , Okamoto K , Furukawa F , Nanjo K : A rare case of autoimmune polyglandular syndrome type3. Diabetes Research and Clinical Practice . 2003;61:103-108 .
- 20 Ugur-Altun B , Arkan E , Guldiken S , Kara M , Tugrul A : Autoimmune polyglandular syndrome type 3 in monozygotic twins: a case report . Acta Clinica Belgica . 2004;59:225-228.