



Clinical and Laboratory Features and Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease in Adults

Erişkin Çölyak Hastalarında Klinik ve Laboratuvar Özellikler ve Ekstraintestinal Bulgular

Erişkinlerde Çölyak Hastalığı / Celiac Disease in Adults

Mete Akin, Yıldırım Songür, Gökhan Aksakal
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

Özet

Amaç: Çölyak hastalığı, glutene karşı gelişen immün yanıt sonucu ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Erişkindeki başlangıç bulgu sıklıkla diyare olmakla birlikte anemi, osteoporoz, nonspesifik transaminaz yüksekliği ve gelişme geriliği gibi bazı ekstraintestinal bulgularla da ortaya çıkabilir. Bu yazıda, erişkin çölyak hastalarımızın başvuru semptomları, ekstraintestinal bulguları ve eşlik eden hastalıkları incelenmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Ocak 2007 ile Eylül 2010 arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda çölyak hastalığı tanısı ile takip edilen 22 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların başvurusundaki semptomlar, ekstraintestinal bulgular ve eşlik eden hastalıklar değerlendirildi. **Bulgular:** Hastaların 13'ü (% 59) kadın, 9'u (% 41) erkekti. Tanıdaki ortalama yaş 38,5 yıldır. En sık başvuru yakınması ishal ve halsizlik-kuvvetsizlikti. Hastaların hepsinde doku transglutaminazı ve/veya antiendomysyum antikorları pozitif ve tanı histopatolojik olarak doğrulanmıştı. 17 hastada (% 77) demir eksikliği, 8 hastada (% 36) vitamin B12 eksikliği ve 6 hastada folik asit (% 27) eksikliği vardı. 8 hastada (% 36) karaciğer enzim yüksekliği mevcuttu. 4 kadın ve 1 erkek hastada osteoporoz, 2 hastada sensorimotor polinöropati saptanmıştı. 2 hastada büyüme-gelişme geriliği mevcuttu. 2 hastada otoimmün hipotiroidi, 1 hastada Tip 1 diyabetes mellitus saptanmıştı. Bir hastada eş zamanlı Crohn hastalığı tanısı konulmuştu. **Sonuç:** Erişkinlerde çölyak hastalığı ekstraintestinal bulgular ile de ortaya çıkabilir. Özellikle nedeni açıklanamayan demir eksikliği anemisinde ve hafif-orta derecede transaminaz yüksekliklerinde çölyak hastalığı da akla getirilmelidir. Kronik diyaresi olan her hastada çölyak hastalığı da olabileceği düşünülmeli ve erken tanı ve uygun tedavi ile özellikle malabsorbsiyonun neden olduğu anemi, osteoporoz ve gelişme geriliği gibi komplikasyonlar önlenmelidir.

Anahtar Kelimeler

Çölyak Hastalığı; Klinik Özellikler; Ekstraintestinal Bulgular

Abstract

Aim: Celiac disease an autoimmune disorder resulting from an immune response to the gluten in genetically predisposed patients. Although, diarrhea is the most common finding at presentation in adults, disease may present with extraintestinal manifestations such as anemia, osteoporosis, elevated transaminase levels and growth retardation. In this article, symptoms, extraintestinal manifestations and coexistence with other autoimmune disorders of patients with celiac disease were evaluated. **Material and Method:** 22 patients whose followed with the diagnosis of celiac disease in Suleyman Demirel University Department of Gastroenterology, between January 2007 and September 2010, were evaluated retrospectively. Symptoms, extraintestinal manifestations and coexistence with other autoimmune disorders of patients at presentation were investigated. **Results:** 13 (59%) of all cases were female and 9 (41%) were male. Mean age at presentation was 38,5 years. Most common complaints were diarrhea and weakness. Tissue transglutaminase and/or antiendomysium antibody were positive, and diagnosis was confirmed by histopathologic examination in all patients. Iron deficiency, vitamin B12 deficiency and folic acid deficiency were detected in 17 (77%), 8 (36%) and 6 (27%) patients, respectively. There were elevated transaminase levels in 8 (36%) patients. Osteoporosis was detected in 4 female and 1 male patients. Sensorimotor polyneuropathy was detected in 2 patients. There was growth retardation in 2 patients. Autoimmune hypothyroidism and Type 1 diabetes mellitus were detected in 2 and 1 patients, respectively. Coexistence with Crohn's disease was detected in a patient. **Discussion:** Celiac disease may present with extraintestinal manifestations in adults. It should be remembered, especially in patients with iron deficiency and mild to moderate transaminase elevations with unexplained etiology. It should be considered in patients with chronic diarrhea and, complications such as anemia, osteoporosis and growth retardation, must be prevented.

Keywords

Celiac Disease; Clinical Features; Extraintestinal Manifestations

DOI: 10.4328/JCAM.657

Received: 26.03.2011

Accepted: 08.04.2011

Printed: 01.04.2012

J Clin Anal Med 2012;3(2): 194-7

Corresponding Author: Mete Akin, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Çünür Mahallesi, Isparta, Türkiye.

T.: 05055732010, 02462112878 F.: 02462370240 E-Mail: drmeteakin@hotmail.com

Giriş

Çölyak hastalığı (gluten enteropatisi), genetik olarak yatkın bireylerde, glutene karşı gelişen immün yanıt sonucu ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Çoğu Avrupa toplumlarında prevalansı yaklaşık % 1 olarak bildirilmiştir. İshal klasik formda çocuklarda en sık gözlenen semptomdur. Erişkinlerde ise çocuklardakine oranla daha nadirdir ve başlangıç bulgu olarak hastaların yaklaşık % 50'sinde görülür. Bununla birlikte başvuruda ek olarak anemi, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, diyabetes mellitus, gelişme geriliği, nonspesifik transaminaz yüksekliği gibi ekstraintestinal bulgular saptanabilir ya da tipik semptomları olmaksızın hastalık bu bulgularla da ortaya çıkabilir. Otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, otoimmün tirodit gibi otoimmün hastalıklar da çölyak hastalarında genel popülasyona oranla daha sık olarak görülmektedir [1, 2]. Bu çalışmada erişkin çölyak hastalarımızın başvurusundaki klinik ve laboratuvar özellikler ile ekstraintestinal bulguların ve eşlik eden otoimmün hastalıkların araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2007 ile Eylül 2010 arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda klinik ve laboratuvar bulguları, serumda otoantikör pozitifliği ve endoskopik duodenal biyopsi sonuçlarına göre çölyak hastalığı tanısı konularak takip edilen 22 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ilk başvurusundaki semptomları, klinik ve laboratuvar özellikleri, ekstraintestinal bulguları ve eşlik eden hastalıkları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular

Hastalarımızın 13'ü (% 59) kadın, 9'u (% 41) erkek olup ortalama yaş 38,5 yıldır (Tablo 1). Semptomların başlangıcı ile tanı konulana kadar geçen süre 3 ay ile 12 yıl arasında değişiklik göstermekteydi. En sık başvuru yakınması ishaldi (% 81). Bunu halsizlik-kuvvetsizlik (% 36) ve karın ağrısı (% 27) izliyordu (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları

Yaş/cinsiyet	Kadın	Erkek	Toplam	%
18-30	6	3	9	41
31-50	6	2	8	36
> 50	1	4	5	23
Toplam	13	9	22	100

Tablo 2. Hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı

Başvuru şikayeti	n	%
İshal	18	81
Halsizlik-kuvvetsizlik	8	36
Karın ağrısı	6	27
Kilo kaybı	2	9
Ayaklarda şişlik	2	9

Tablo 3. Hastaların başvurusunda saptanan ekstraintestinal bulguların dağılımı

Ekstraintestinal bulgu	n	%
Demir eksikliği	17	77
Vitamin B12 eksikliği	8	36
Karaciğer enzim yüksekliği	8	36
Folat eksikliği	7	31
Osteoporoz	5	22
Gelişme geriliği	2	9
Polinöropati	2	9
Depresyon	2	9
Hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi	2	9
Osteopeni	1	4,5

Tablo 4. Çölyak tanısına eşlik eden diğer hastalıklara göre dağılım

Eşlik eden hastalık	n	%
Tip1 diabetes mellitus	3	13
Otoimmün hipotiroidi	2	9
Crohn hastalığı	1	4,5

Hastaların hepsinde çölyak hastalığı tanısı duodenum ikinci kısımdan alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi ile doğrulanmıştı. Hastaların 21'inde (% 95) doku transglutaminazı (dTG) ve 21'inde de (% 95) endomisyum antikorları (EMA) pozitif. Birer hastada bu antikorlar negatif iken, antiigliadin antikorları (AGA) hastaların 6'sında (% 27) negatif, 16'sında (% 73) pozitif. 13 hastada (% 59) endoskopik olarak duodenum ikinci kısımda çölyak hastalığını düşündürecek bulgular raporlanmışken 9 hastada (% 41) endoskopik görünüm normal olarak bildirilmişti.

Tanıda saptanan ekstraintestinal bulgular açısından değerlendirildiğinde, toplam 17 hastada demir eksikliği anemisi (% 77), 8 hastada vitamin B12 eksikliği (% 36) ve 6 hastada folik asit eksikliği (% 27) vardı. Bunlar içerisinde 8 hastada sadece demir eksikliği varken, 4 hastada demir ve vitamin B12 eksikliği, 2 hastada demir ve folat eksikliği, 3 hastada ise her üçünün de eksikliği tespit edilmişti.

8 hastada (% 36) başka bir sebeple açıklanamayan ve takipte düzelen karaciğer enzim yüksekliği mevcuttu. Karaciğer enzim yüksekliği 2 hastada (% 9) tanı sırasındaki tek ekstraintestinal bulguydu.

4 kadın ve 1 erkek hastada osteoporoz, 1 erkek hastada ise osteopeni mevcuttu. 2 hastada hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi mevcuttu (% 9).

22 ve 23 yaşlarında iki kadın hasta depresyon tanısı ile tedavi görmekteydi. Başvuru yakınmaları arasında belirgin kuvvetsizlik olan 2 hastada elektronörografiye sensorimotor polinöropati saptanmıştı. 1 hastada artralji ve 1 hastada fibromiyalji vardı. 18 yaşında tanı konulan bir kadın hastada gelişme geriliği ve primer amenore mevcuttu. Bu hasta çocukluk çağından itibaren değişik pediatri kliniklerinde fanconi anemisi tanısı ile takip edilmişti. Başka bir hasta yıllarca gelişme geriliği nedeniyle araştırılmış ancak çölyak tanısı 20 yaşında kliniğimizde konulmuştu.

Hastalarda tanı sırasında saptanan ekstraintestinal bulgular tablo 3'de özetlenmiştir.

Eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından incelendiğinde, 3 hastada Tip 1 diabetes mellitus, 2 hastada otoimmün hipotiroidi saptandı. Ek olarak diyetle rağmen ishal yakınması devam eden bir hastada, kolonoskopi ve biyopsi bulguları ile eş zamanlı Crohn hastalığı tanısı konulmuştu (Tablo 4).

Tartışma

Çölyak hastalığı toplumun yaklaşık % 1'ini etkileyen bir durumdur. Hastalar çoğunlukla ishal, steatore, kilo kaybı ve anemi bulguları ile başvururlar ancak tanıda 13 yıla kadar varabilen gecikmeler bildirilmiştir. Son zamanlarda serolojik testlerdeki gelişmeler ve hastalık hakkında klinik şüphenin artması nedeniyle daha sık tanı konulmaya başlanmıştır [3]. Bizim de hastalarımızda saptadığımız en sık başvuru şikayetleri ishal, halsizlik, kuvvetsizlik, nonspesifik karın ağrısı ve kilo kaybıydı. Anemi ve gelişme geriliği olan bir kadın hastada 12 yıl, aralıklı ishal ve karın ağrısı olan bir erkek hastada ise 10 yıl sonra tanı konulabilmişti.

Tanıda AGA'lar kısıtlı role sahipken EMA ve dTG daha üstün serolojik testlerdir ve özellikle kombine kullanıldıklarında sensitivite ve spesifiteleri % 95'in üstüne çıkmaktadır. Ancak yine de villus atrofinin derecesi ile ilişkili olarak EMA'nın negatif saptanabileceği ve diğer otoimmün hastalıklarda da yalancı pozitif dTG saptanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [3]. Ek olarak hastaların yaklaşık % 9'unda otoantikörlerin negatif saptanabileceği de bildirilmiştir [4]. Çoğu hastada, endoskopik olarak duodenumda başta mukozal kıvrımlarda azalma, daha az duyarlılıkla da mozaik patern, nodülerite ve tarak şeklinde

görünüm olmak üzere villöz atrofinin bazı bulguları saptanabilir. Bu bulgular tanıya yol gösterici olabilse de sensitiviteyi oldukça düşüktür ve tanı için yeterli değildir [5]. Bu nedenle tanının sadece serolojik testlere dayandırılmaması ve endoskopik bulgular normal olsa bile intestinal biyopsi ile doğrulanması gereklidir. Yine de antikor negatif hastalarda villüs atrofi ve intraepitelyal lenfosit artışı yapabilecek diğer sebepler ekarte edilmelidir [3]. Bizim hastalarımızın hepsinde tanı histopatolojik olarak doğrulanmıştı. Hastaların hepsinde EMA ve/veya dTG pozitif saptanmışken 6 hastada (% 27) AGA negatifti. Hastalarımızın 9'unda (% 41) endoskopik görünüm normal olmasına rağmen alınan duodenal biyopside villöz atrofi ve intraepitelyal lenfosit artışı saptanmıştı.

Çölyak hastalığı başta anemi olmak üzere sıklıkla hematolojik anormalliklerle de kendini gösterebilir. Bu nedenle de özellikle tipik semptomları olmayan hastalar başlangıçta hematoloji ya da iç hastalıkları kliniklerine başvurulabilirler. Anemi genellikle demir, folik asit ve B12 vitamini malabsorbsiyonu nedeniyle oluşur. Tedavide uygun diyetle birlikte eksik olan maddenin replasmanı da önerilmektedir. Bu hastalarda demir eksikliği anemisi en sık saptanan bulgudur. Demir eksikliği anemisi nedeniyle araştırılan hastalarda % 8,7'ye varan sıklıkta serolojik testler ve ince barsak biyopsilerine dayanılarak çölyak hastalığı tanısı konulduğunu bildirilen çalışmalar mevcuttur [6]. Ancak bunlar içerisinde iki çalışmada pozitif seroloji ve duodenal biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı prevalansı % 2,3 ve % 4,7 olarak bildirilmiştir [7, 8]. Bizim çalışmamızda da bu literatürler ile uyumlu olarak sadece 1 hastada (% 4,5) tipik semptom ve birlikte vitamin B12 veya folat eksikliği olmadan sadece demir eksikliği anemisi nedeniyle araştırılırken çölyak hastalığı tanısı konulduğu tespit edildi. Çölyak hastalarında değişen derecelerde vitamin B12 ve folik asit eksikliği de bildirilmiştir. Özellikle vitamin B12 eksikliği, anemisi ve nörolojik bulguları olan hastalarda mutlaka akla gelmelidir. Ancak bu hastalarda genellikle birlikte demir eksikliği de olduğundan tipik makrositik anemi bulguları saptanmayabilir. Çölyak hastalarında vitamin B12 eksikliği sıklığının % 8-41 arasında bildirildiği çalışmalar mevcuttur [6]. Bizim de hastalarımızda en sık saptadığımız ekstraintestinal bulgu anemiydi ve hastaların % 77'sinde demir eksikliği, % 36'sında B12 vitamini, % 31'inde ise folik asit eksikliği vardı. 3 hastada (% 13) her üçünün eksikliği de saptanmıştı. Özellikle demir eksikliği anemisi olan hastaların hemen hepsi uzun süre demir tedavisi almalarına rağmen anemileri devam etmekteydi. Çölyak hastalığı tanısı konulup uygun diyet ve destek tedavi başladıktan sonra hastalarımızın hepsinde anemi düzelmişti. Bu nedenle özellikle tedaviye yanıtız ve sebebi açıklanamayan demir eksikliği nedeniyle endoskopi yapılan hastalarda endoskopik görünüme bakılmaksızın çölyak hastalığı açısından duodenal biyopsi alınması önerilebilir.

Erişkin çölyak hastalarında % 30-40'a varabilen oranlarda aşikar malabsorbsiyon bulguları olmasa bile kemik mineral dansitesinde azalma saptanabileceği bildirilmiştir [9, 10]. Kemik mineral metabolizmasındaki bozukluğun sebebi tam olarak anlaşılamasa da çölyak hastalarında kemik döngüsünde önemli rol oynayan yeni osteoblast ve osteoklast oluşumu ile apoptoz yoluyla osteosit, osteoblast ve osteoklast ölümü arasındaki dengenin bozulmuş olabileceği bildirilmiştir [2]. Bozulmuş kalsiyum metabolizması ve primer veya sekonder hiperparatiroidizm de kemik mineral dansitesi değişikliklerine katkıda bulunabilir [10]. Ayrıca çölyak hastalığı kadın hastalarda osteoporoz gelişimine katkıda bulunan amenore ve erken menapoz ile de ilişkili olabilir [11]. Bizim çalışmamızda da 5 hastada (4 kadın, 1 erkek) os-

teoporoz (% 22), 1 hastada ise osteopeni (% 4,5) saptanmıştı. Osteoporozu olan bir kadın hastada primer amenore ve gelişme geriliği mevcuttu.

Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında oksipital lob epilepsisi, serebellar ataksi, kronik nöropatiler, progresif lökoensefalopati ve demans gibi bazı nörolojik bozukluklar da görülebilir. Bu bulguların çoğu kroniktir. Patogenezi tam olarak aydınlatılamasa da immünolojik mekanizmalar suçlanmaktadır. Glutensiz diyetle semptomlarda hafifleme olabilse de çoğu nörolojik bozukluk kalıcı olabilmektedir [2]. Periferik nöropati çölyak hastalığının en sık bildirilen nörolojik bulgularındandır. Tüm nöropati hastaları arasındaki çölyak hastalığı sıklığı yaklaşık % 2,5 olarak bildirilmiştir [12]. Daha çok sensoriyal olmak üzere multifokal motor ya da sensorimotor nöropati şeklinde saptanabilir [12, 13]. Tedavide glutensiz diyet önemlidir. Refrakter hastalarda intravenöz immünglobulin veya infliximab gibi immünomodülatör ajanların yeri olabilir [13]. Depresif semptomlar da çölyak hastalığının bir bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Daha çok çocukluk çağı ve genç erişkinlerde görülür. Muhtemel mekanizma triptofan metabolizmasındaki bozukluk sonucu oluşan serotenerjik disfonksiyondur. Glutensiz diyet sonrası psikiyatrik semptomlarda düzelme olduğu gösterilmiştir [14, 15]. Bizim de başvuru sırasında kuvvetsizlik ve ayaklarda uyuşma yanma tarzı yakınmaları olan iki hastamızda sensorimotor polinöropati saptanmıştı. İki genç kadın hastamızda depresif semptomlar mevcuttu ve antidepresan tedavi görmekteydiler. Glutensiz diyet sonrası semptomlarda hafif düzelmeler sağlanmıştı.

Çölyak hastalarında tanı sırasında hastaların yaklaşık % 30'unda geçici transaminaz yükseklikleri olduğu bildirilmiştir [16, 17]. Etiyolojisi açıklanamayan kronik karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda sessiz çölyak hastalığı prevalansı ise yaklaşık % 4 olarak bildirilmiştir [18]. Karaciğer hasarı çoğunlukla hafif transaminaz yüksekliği ve karaciğer biyopsisinde nonspesifik bulgular ile kendini gösteren, "çölyak hepatiti" olarak da adlandırılan tablo ile kendini gösterir. Çoğunlukla glutensiz diyet sonrasında düzelme gözlenir. Nadiren daha ciddi karaciğer hastalığı ve özellikle otoimmün hepatitler olmak üzere diğer kronik karaciğer hastalıkları ile birlikte de gözlenebilir. Karaciğer hasarının mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da otoimmünite, barsak geçirgenliğindeki bozulmanın sistemik etkileri, sitokinler ve diğer bazı biyolojik mediatörler patogenetik role sahip olarak görülmektedir [19]. Bizim hastalarımızın da tanı sırasında % 36'sında başka bir sebeple açıklanamayan hafif-orta derecede transaminaz yüksekliği mevcuttu. Bu hastaların hepsinde viral hepatit göstergeleri negatifti. Hastalarımıza karaciğer biyopsisi gerekli görülmemişti ve glutensiz diyet sonrası transaminaz seviyeleri normal seyretmişti.

Çölyak hastalığı başta tip 1 diabetes melitus ve otoimmün tiroidit olmak üzere otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, Addison hastalığı, romatoid artrit, Sjögren sendromu gibi diğer bazı otoimmün hastalıklar ile de ilişkili olabilir [2, 3]. Özellikle tip 1 diabet ile olan genetik ilişkisi iyi tanımlanmıştır. Ancak glutensiz diyetin kan şekeri regülasyonu üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır [20]. Çölyak ve inflamatuvar barsak hastalığındaki otoimmün bozuklukların prevalansını araştırılan bir çalışmada çölyak hastalarındaki otoimmün hastalık prevalansı % 25,6, en sık gözlenen otoimmün bozukluk da Hashimoto tiroditisi olarak bildirilmiştir [21]. Bizim çalışmamızda da 3 hastada (% 13) tip 1 diabet, 2 hastada (% 9) Hashimoto tiroditisi tespit edilmişti.

Çölyak hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmasa da olgu sunumu şeklinde

birliklilikler bildirilmiş ve ortak patogenetik mekanizmaya sahip oldukları öne sürülmüştür. Bu birlikliliğin araştırıldığı bir çalışmada çölyak hastalarında İBH prevalansının kontrol grubuna göre 10 kat artmış olduğu ancak İBH hastalarındaki çölyak hastalığı prevalansının kontrol grubu ile benzer olduğu saptanmıştır [22]. Benzer bir çalışmada İBH olanlarda genel popülasyona oranla çölyak hastalığı gelişme riskinde artış olmadığı bildirilmiştir [23]. Çölyak hastaları ve birinci derece akrabalarındaki inflamatuvar barsak hastalığı sıklığını araştırılan bir çalışmada, bu hastalarda normal popülasyona oranla daha sık Crohn hastalığı tespit edildiği bildirilmiştir [24]. Bizim çalışmamızda da daha önce klinik, serolojik ve histopatolojik bulgulara göre çölyak hastalığı olarak değerlendirilen bir hastaya, yıllar sonra glutensiz diyetle uyuma rağmen tekrarlayan kronik ishali nedeniyle yapılan incelemede, kolonoskopi ve biyopsi bulgularına dayanılarak eş zamanlı Crohn hastalığı tanısı konulduğu tespit edildi.

Nadir de olsa çölyak hastalığı çocuklardaki büyüme gelişme geriliğinin bir sebebi olabilir [25]. Bizim de iki hastamızda büyüme gelişme geriliği ile takip edildikten yıllarca sonra çölyak hastalığı tanısı konulabilmişti.

Sonuç olarak erişkinlerde çölyak hastalığının klasik semptomlar yanında birçok sistemi etkileyen bulgular ile de ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle nedeni açıklanamayan veya demir tedavisine yanıt vermeyen demir eksikliği anemisinde ve yine sebebi açıklanamayan hafif-orta derecede transaminaz yüksekliklerinde çölyak hastalığı da akla getirilmelidir. Kronik diyaresi olan her hastada çölyak hastalığı da olabileceği düşünülmeli ve erken tanı ve uygun tedavi ile özellikle malabsorbsiyonun neden olduğu anemi, osteoporoz ve gelişme geriliği gibi komplikasyonlar önlenmelidir.

Kaynaklar

- Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8(5):383-9.
- Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006;73(8):711-6.
- Leeds JS, Hopper AD, Sanders DS. Coeliac disease. *Br Med Bull* 2008;88(1):157-70.
- Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabo IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006;55(12):1746-53.
- Oxentenko AS, Grisolan SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):933-8.
- Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109(2):412-21.
- Ransford RA, Hayes M, Palmer M, Hall MJ. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(3):228-33.
- Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R, Clarke A. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *J Clin Pathol* 2002;55(10):754-7.
- Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, Hane E, Green PH. Osteoporosis in a North American adult population with coeliac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96(1):112-9.
- Valdimarsson T, Toss G, Löfman O, Ström M. Three years' follow-up of bone density in adult celiac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(3):274-80.
- Sher KS, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in celiac disease: a case control study. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:76-7.
- Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, Alaedini A, et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003;60(10):1581-5.
- Chin RL, Latov N. Peripheral neuropathy and celiac disease. *Curr Treat Options Neurol* 2005;7(1):43-8.
- Ciacchi C, Iavarone A, Mazzacca G, De Rosa A. Depressive symptoms in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(3):247-50.
- Pynnönen PA, Isometsä ET, Verkasalo MA, Kahkonen SA, Sipila I, Savilahti E, et al. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with celiac disease: a prospective follow-up case series study. *BMC Psychiatry* 2005;17(5):14.
- Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. *Lancet* 1998;352(9121):26-9.

- Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranz E, Amat L, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002;97(12):3176-81.
- Lo Iacono O, Petta S, Venezia G, Di Marco V, Tarantino G, Barbaria F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests: is it always celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2472-7.
- Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. *Minerva Med* 2008;99(6):595-604.
- Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002;23(4):464-83.
- Bardella MT, Elli L, De Matteis S, Floriani I, Torri V, Piodi L. Autoimmune disorders in patients affected by celiac sprue and inflammatory bowel disease. *Ann Med* 2009;41(2):139-43.
- Leeds JS, Hördt BS, Sidhu R, Hopper AD, Robinson K, Toulson B, et al. Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(10):1214-20.
- Casella G, D'Inca R, Oliva L, Daperno M, Saladino V, Zoli G, et al. Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: An IG-IBD multicentre study. *Dig Liver Dis* 2010;42(3):175-8.
- Masachs M, Casellas F, Malagelada JR. Inflammatory bowel disease in celiac patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99(8):446-50.
- Catassi C, Fasano A. Celiac disease as a cause of growth retardation in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004;16(4):445-9.