

## Sideropenična anemija kao prediktor celijakije - prikaz slučaja

### *Sideropenic anemia as a predictor of celiac disease - case report*

Tea Lujo<sup>1</sup>, Ino Kermeč<sup>2</sup>, Danko Relić<sup>3</sup>, Venija Cerovečki<sup>4</sup>

#### Sažetak

Celijakija ili glutenska enteropatija je imunološka reakcija na gluten, protein koji nalazimo u pšenici, ječmu i raži. Epidemiološki gledano, učestalost celijakije u SAD-u iznosi oko 1%. Slična situacija se bilježi i u većini europskih zemalja, iako se njena prevalencija u sjevernoj Europi kreće i do 3%. Unošenje glutena izaziva imunološki odgovor u tankom crijevu koji s vremenom oštećuje njegovu sluznicu, odnosno crijevne resice i time sprečava apsorpciju nužnih nutrijenata (malapsorpcija). Posljedica uništenih crijevnih resica je pojava simptoma kao što su proljev, mučnina, nadutost te gubitak tjelesne težine. Sve navedeno može dovesti do ozbiljnih komplikacija. Znakovi i simptomi bolesti se razlikuju ovisno o dobi pa tako odrasle osobe često imaju simptome i znakove koji nisu nužno neposredno povezani s intestinalnim traktom, a anemija uzrokovana nedostatkom željeza se uobičajeno ubraja u tu skupinu znakova. Cilj ovog prikaza slučaja je opisati tijek bolesti i dijagnostike kod mladog pacijenta kojemu je sideropenična anemija bila prediktor bolesti. Također je bitno istaknuti širok spektar simptoma i varijacije u njihovoj ekspresiji što čini menadžment bolesti

također vrlo raznolikim te je osim primjene zadanih smjernica nužan individualan pristup pacijentu, konstantno praćenje bolesti u čemu liječnik obiteljske medicine ima izuzetnu i nezamjenjivu ulogu.

**Glavne riječi:** celijakija, sideropenična anemija, obiteljska medicina

#### Summary

Celiac disease or gluten - sensitive enteropathy is an immune reaction to eating gluten, the protein found in wheat, barley and rye. Epidemiologically, the average frequency of celiac disease in the United States is about 1%. Similar situation is observed in most European countries, although its prevalence in northern Europe is up to 3%. Gluten intake triggers immune response in the small intestine. Over time, this reaction damages small intestine's lining thereby preventing the absorption of necessary nutrients (malabsorption). The result of intestinal damage is the onset of signs such as diarrhea, fatigue, bloating and weight loss. All of this can lead to severe complications. Signs and symptoms of the celiac disease can vary greatly

<sup>1</sup> Specijalizantica obiteljske medicine, Dom zdravlja Dubrovnik

<sup>2</sup> Specijalizant obiteljske medicine, Dom zdravlja Zagreb Centar

<sup>3</sup> Katedra za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

<sup>4</sup> Doc.dr.sc. Venija Cerovečki, dr.med., specijalistica obiteljske medicine, Katedra za obiteljsku medicinu, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Dom zdravlja Zagreb- Centar (venija.cerovecki@mef.hr)

according to age. Adults often have symptoms and signs that are not necessarily directly related to the intestinal tract. Anemia caused by iron deficiency is commonly considered in that group of signs. The goal of this case report is to provide insight into diagnosis and the course of disease in a young patient with sideropenic anemia as a predictor of the celiac disease. It is also important to highlight a wide spectrum of symptoms and variations in their expression, which makes the management of the disease also very diverse. Individual access to the patient, apart from the application of the given guidelines, is necessary as well as constant monitoring of the disease in which the family medicine physician has an exceptional and irreplaceable role.

**Key words:** celiac disease, sideropenic anemia, family medicine.

## Uvod

Celijakija ili glutenska enteropatija je definirana kao stanje pojačane imunološke reakcije na gluten (protein koji nalazimo u pšenici, ječmu i raži) u genetski osjetljivih pojedinaca (1).

Prvi put ju je u drugom stoljeću opisao Aretaeus Cappadocia, suvremenik rimskog liječnika Galena, koji je koristio grčku riječ "koeliakos" što znači "patnja crijeva". Samuel Gee iz St. Bartholomewove bolnice 1888. daje klasični klinički opis celijakije. Sve do 1950-ih nije bilo valjanog napretka u liječenju bolesti, a tada je WK Dicke, nizozemski pedijatar, pokazao da se zdravlje bolesnika oboljelih dramatično poboljšava odsutnošću pšenice, raži i ječma iz hrane (koji nisu bili dostupni tijekom 2. svjetskog rata). Do pojave recidiva je došlo na kraju rata kada je iznova počela konzumacija pšeničnog brašna u Nizozemskoj (2).

Smatralo se da je netolerancija glutena poremećaj koji gotovo isključivo utječe na Europljane ili ljude europskog podrijetla, ali je uvođenje serološkog testiranja u selektivnoj populaciji zapadnog

svijeta, Sjeverne Amerike i Australije pokazalo da prevalencija intolerancije na gluten u ovim područjima varira od 0,5% -1% (2).

Unošenje glutena u probavni trakt dovodi do upale i crijevnog mukoznog oštećenja što rezultira gastrointestinalnim simptomima, prehranbenim abnormalnostima i sistemskim komplikacijama koje se kreću od anemije i osteoporoze do pojave sekundarne autoimune bolesti i maligniteta (1,3). Osim celijakije gluten u ljudi može izazvati još dva poremećaja: alergiju i osjetljivost na gluten (4).

Celijakija je uobičajeni poremećaj koji može nastati u bilo kojoj životnoj dobi i obično se pojavljuje sa širokim spektrom simptoma. Smatra se da je bolest nedovoljno dijagnosticirana, dijelom zbog činjenice što se celijakija često manifestira znakovima i simptomima koji mogu pogrešno usmjeriti i onemogućiti dijagnozu. Neke od tih manifestacija su izravne posljedice autoimunosti, kao što je npr. dermatitis herpetiformis, dok su druge neizravno povezane s upalom i/ili malapsorpcijom uključujući anemiju, osteoporozu ili osteomalaciju, kratkotrajni i kasni pubertet. Može utjecati na svaki organ središnjeg živčanog sustava, zglobove, jetru i zube. U nekim slučajevima, ekstraintestinalni simptomi su jedine kliničke manifestacije celijakije ili se mogu pojaviti zajedno s proljevom i malapsorpcijskim simptomima (5,6,7).

Osobe kod koje određeni članovi obitelji boluju od celijakije su pod povećanim rizikom za razvoj iste, kao i osobe koje boluju od herpetiformnog dermatitisa, autoimune bolesti štitnjače, GERB-a, gastritisa, dijabetesa tipa 1, Addisonove bolesti, limfocitnog kolitisa, Downovog sindroma i Turnerovog sindroma (6,7).

Dijagnoza bolesti se može postaviti serološkom detekcijom specifičnih endomizijjskih antitijela (EMA) te prisutnošću IgA antitijela protiv tkivne transglutaminaze (IgA-TG2, tzv. -TTG, TTA) (8). IgA-TG2 i EMA su najosjetljivija i specifična serološka ispitivanja za celijakiju, odnosno služe za identificiranje pojedinaca koji trebaju proći crijevnu

biopsiju. Ako je sumnja na celijakiju visoka, biopsiju crijeva treba provesti čak i ako su serološki testovi negativni. Zlatni standard u postavljanju dijagnoze celijakije u odrasloj populaciji je biopsija crijeva kojom se patohistološki verificira atrofijska tankog crijeva. Dijagnostičku obradu (serološke testove i biopsiju sluznice) potrebno je zaključiti prije isključivanja glutena iz prehrane.

Bolest se liječi doživotnom bezglutenskom prehranom (4).

### Prikaz slučaja

Pacijent u dobi od 22 godine dolazi u ordinaciju obiteljske medicine zbog slabosti i iscrpljenosti koja traje unazad četiri mjeseca. Navodi da se pri fizičkom naporu pojačano zamara te da u takvim situacijama osjeća zaduhu i vrtoglavicu, ali bez gubitka svijesti. Nakon pažljivo uzete anamneze doznaje se da majka pacijenta boluje od sideropenične anemije, a stric također ima genetsku anemiju - talasemiju. Pacijent se zadnjih pet godina liječi od alergijskog rinitisa, u par navrata je izdana uputnica za pregled dermatologa zbog kontrole madeža na leđima, a pred deset godina je liječen od gastritisa koji je verificiran gastroskopijom. U bioptatu želučane sluznice tada nije nađen *H. pylori*. Također zadnjih par godina ima hemoroide te navodi da već nekoliko mjeseci redovito krvari nakon defekacije, povremeno obilnije, trenutno primjećuje krv u tragovima. Stolica mu je naizmjenično mekše i tvrđe konzistencije, tamnije boje, nekad čak i crna kao katran. Pacijentu je unazad četiri mjeseca apetit nešto slabiji, ali nije gubio na tjelesnoj težini. Alkohol konzumira prigodno i nije pušač. Nema nikakve alergije na lijekove koje trenutno niti ne koristi, ali je do pred par mjeseci trenirao u teretani te je uzimao proteine.

Pacijentu je težak TT 87 kg i visok TV 189 cm, ITM 24,4 kg/m<sup>2</sup>. Arterijski tlak izmjeren u ordinaciji je 120/80 mmHg, puls 80/min, Po<sub>2</sub> 98%. Sluznice i koža su bile slabije prokrvljene, a nad plućima je bio normalan šum disanja. Auskultatorno na

srcu jasni tonovi, pravilan ritam, bez šumova. Trbuh palpacijski mekan i bezbolan bez prisutne organomegalije, čujne peristaltike. Digitorektalnim pregledom nije pronađen patološki nalaz.

Nakon uzete anamneze i obavljenog kliničkog pregleda pacijenta se upućuje u laboratorij Doma zdravlja radi provjere kompletne krvne slike i željeza, te ga naručimo na kontrolu.

Nakon dva dana pacijent dolazi na konzultaciju vezano za obavljene laboratorijske pretrage: Hb 77 g/L, Htc 0,252 l/L, MCV 62,5 fL, limfociti 50,4 % Fe < 2 μmol/L, UIBC 77 μmol/L, TIBC 79,9 μmol/L. Zbog značajne sideropenične anemije, pacijent se upućuje u dnevnu bolnicu na detaljnu gastroenterološku obradu.

U sklopu gastroenterološke obrade se ponovno učini detaljna laboratorijska analiza pri kojoj se potvrde vrlo niske vrijednosti hemoglobina i željeza, te vrijednosti feritina niže od 8 ng/mL. EKG te RTG srca i pluća su primjereni mladićevoj dobi. UZV-om pregledom abdomena prikazana je jetra uredne veličine i parenhima, žučnjak uredne veličine i bez patološkog supstrata u lumenu, intra i ekstrahepatalni žučni vodovi nisu prošireni, gušterača i slezena su urednih dimenzija i ehogenosti, oba bubrega su normalnog izgleda bez znakova dilatacije pijelokanalnog sustava. Pacijentu se u općoj anesteziji obavi gastroskopija i kolonoskopija pri čemu se uzme i biopsija tkiva. Gastroskopijom se opiše nazubljena Z linija, lumen jednjaka urednog nalaza, sluznica želuca nešto bljeđa, ne nailazi se na ulceracije, ali je postbulbarno sluznica promijenjena. Kolonoskopija ukaže na spastični kolon i zavijenu sigmoidu te se verificiraju unutarnji hemoroidi I/II stupnja koji su vrlo vulnerabilni.

Obzirom da je pacijent zbog vrlo niskog hemoglobina primio transfuziju krvi zaprima se na bolničko liječenje.

Za vrijeme bolničkog liječenja pacijent je konzilijarno pregledan od strane kirurga kao i hematologa zbog opterećenosti obiteljske

anamneze talasemijom. Također je primio parenteralni preparat željeza te mu se hemoglobin nakon transfuzije krvi povisio na 92 g/L. Po otpustu iz bolnice mu se savjetuje da obavi dodatne laboratorijske pretrage: elektroforezu hemoglobina, mijelogram s protočnom citometrijom, protutijela na tkivnu transglutaminazu IgA- TTG te da redovito kod svog liječnika obiteljske medicine kontrolira KKS, CRP, Fe, UIBC, TIBC i feritin.

Nalaz protutijela na tkivnu transglutaminazu dolazi pozitivan, a biopsija sluznice želuca i crijeva stiže kroz par idućih dana te ukazuje na atrofiju crijevnih resica čime gastroenterolog potvrđuje dijagnozu - *Morbus coeliacus typ. Marsh I*.

Nakon cjelovite obrade pacijentu je propisana bezglutenska prehrana nakon čega se očekuje značajno poboljšanje zdravstvenog stanja te je i nadalje potrebna redovita kontrola obiteljskog liječnika i gastroenterologa.

## Rasprava

Celijakija je nekada bila rijetka bolest za koju se smatralo da je gotovo isključivo ograničena na područje Europe i dobnu skupinu djece. Međutim, prvi sveobuhvatni testovi koji su pokrenuti u 1980-ima, otkrili su potpuno nove znanstvene činjenice. Celijakija je, naime, jedna od vrlo čestih bolesti, pogađa podjednako i djecu i odrasle, iako je nešto češća kod žena (omjer muškaraca/žena = 1:1,5-2). Istraživanja su pokazala da postoje varijacije u stopi prevalencije u različitim zemljama (9). U prosjeku celijakija pogađa 1 od 100 ljudi. Unatoč tome pacijentima često kasno postavljamo dijagnozu ili njihova bolest ostaje potpuno neotkrivena (10). Klinička slika celijakije znatno se promijenila tijekom proteklih 30-ak godina. Proljev, koji je predstavljao glavni simptom kod više od 90% bolesnika prije 1981., sada je prisutan u manje od 40% bolesnika. Nasuprot tome, povećala se učestalost atipičnih prezentacija celijakije, uključujući anemiju i osteoporozu (1).

Većina bolesnika s celijakijom ima anemiju, čak i onda kada u trenutku postavljanja dijagnoze imaju normalne vrijednosti hemoglobina. Uspoređujući pacijente koji imaju anemiju s onima koji je nemaju, utvrdilo se da anemija značajno pojačava i produžuje trajanje simptoma te povećava rizik od komplikacija bolesti pa je takve pacijente ključno što ranije otkriti (11,12). Određeni sustavni pregledi i meta-analize su otkrili da oko 1 od 31 bolesnika sa sideropeničnom anemijom ima histološki dokaz celijakije. Ova vrijednost prevalencije opravdava praksu testiranja pacijenata sa sideropeničnom anemijom na celijakiju (13). To je jedan od razloga zbog čega je celijakija predložena kao prikladna za masovni probir u zapadnom svijetu. Međutim, još uvijek postoje mnoge prepreke koje su uglavnom financijske naravi, odnosno javlja se pitanje o isplativosti takve vrste probira (10).

Sasvim je sigurno da se sve više dijagnosticira bolesnika s celijakijom i sve je veći broj odraslih pacijenata. Stoga ako celijakiju tražimo, vrlo vjerojatno ćemo je i naći (14).

## Zaključak

Prikazanipacijentpripadasvečešćem“neklasičnom” obliku celijakije, što ima za posljedicu niz dodatnih izazova odnosno komplikacija bolesti. Premda su danas dijagnostičke metode raznolikije i dostupnije nego pred 30-ak godina, zlatni standard dijagnostičkog postupka je biopsija tankog crijeva, invazivna metoda zbog koje pacijenti nerijetko oklijevaju u dijagnostičkom postupku. Zbog toga je nužno tragati za jednostavnijim, kratkotrajnijim i neinvazivnim postupkom. Liječenje se i dalje provodi trajnom, bezglutenskom dijetom, koju je teško sprovesti.

Nadalje, tu je i pitanje probira koji bi se provodio u pojedinim skupinama, kao i u općoj populaciji. Probir bi trebao bio prihvatljiv za ispitanike, visoke specifičnosti i osjetljivosti, te ekonomičan za zdravstveni sustav (15).

Edukacija bolesnika i povećana svijest među liječnicima o raznim ekstraintestinalnim manifestacijama bolesti ključna je za uspješnu dijagnostiku i liječenje. Neliječeni bolesnici imaju veće rizike za razvoj komplikacija od bolesnika koji se pravilno pridržavaju bezglutenske prehrane (4,5).

## Literatura

1. Nadhem ON, Azeez G, Smalligan RD, Urban S. Review and practice guidelines for celiac disease in 2014. *Postgrad Med.* 2015;127:259-65.
2. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: A new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2153-9.
3. Hrvatsko društvo za celijakiju. Dostupno na: <http://www.celijakija.hr/> (25. lipanj 2018.)
4. Čuković- Čavka S, Crnčević Urek M, Brinar M, Turk N. Celijakija u odrasloj dobi. *Medicus.* 2013;21:179-86.
5. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12:561-71.
6. Mayo Clinic staff. Celiac disease. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/celiac-disease/symptoms-causes/syc-20352220> (24. lipanj 2018.)
7. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med.* 2017;49:23-31
8. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ i sur. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63:1210-28.
9. Catasso C. A global map of celiac disease. Dostupno na: <http://www.drshaer-institute.com/us/professional-articles/a-global-map-of-celiac-disease-1229.html> (24. lipanj 2018.)
10. Evans KE, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Is it time to screen for adult coeliac disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:833-8.
11. Singh P, Arora S, Makharia GK. Presence of anemia in patients with celiac disease suggests more severe disease. *Indian J Gastroenterol.* 2014;33:161-4.
12. Biagi F, Schiapatti A, Maiorano G, Fraternali G, Agazzi S, Zingone F. Risk of complications in coeliac patients depends on age at diagnosis and type of clinical presentation. *Dig Liver Dis.* 2018;50:549-52.
13. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Lebowitz B, Green PH i sur. Prevalence of celiac disease in patients with iron deficiency anemia – a systematic review with meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;155:374-82.
14. Aziz I, Sanders DS. Are we diagnosing too many people with coeliac disease? *Proc Nutr Soc.* 2012;71:538-44.
15. Votava-Raić A, Raić F, Tješić-Drinković D, Vranešić Đ, Dujšin M, Vuković J. Celijakija - bolest djece i odraslih. *Paediatr Croat.* 2006;50:17-31.