

Çölyak Hastalığı (Gluten Sensitif Enteropati)

Çölyak Sprue olarak da adlandırılan çölyak hastalığı; diyetle alınan buğday, arpa, çavdar ve yulafta bulunan glutene karşı intolerans nedeniyle ince barsak malabsorpsiyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Önceleri nadir çocukluk hastalığı olarak bilinirken, günümüzde her yaşta saptanabilen ve sık görülen bir hastalıktır. İnce barsak mukozasında kronik inflamasyon varlığı ile karakterizedir ve klinik olarak farklı sistemik bulgular gösterir.(1,2)

Çölyak hastalığı yaşam boyu süren bir hastalıktır. Glutensiz katı bir diyetten sonra klinik ve histolojik düzelme olup, gluten alımıyla tekrar alevlenir. 1986 da Howell ve arkadaşları çölyak hastalığının spesifik HLA class II DQ haplotipi ile ilişkili olduğunu saptadılar. Hastalar HLA DQ 2(%90) ve daha az sıklıkta HLA DQ 8 (%5-10)'i eksprese ederler. (3)

Epidemiyoloji

Serolojik göstergelerin bulunması ile çok hafif klinik belirtileri olan hastaların saptanabilmesi çölyak prevalansını arttırmıştır. Son dekata kadar nadir bir hastalık olarak biliniyordu. Günümüzde tüm dünyada yaygın, tüm ırkları içine alan en sık genetik hastalıklardan biridir.

Son çalışmalarda genel popülasyonda ortalama prevalansının % 1-2 olduğu bildirilmektedir. (1,3) Beyaz ırkta prevalansı diğer etnik gruplardan daha yüksek görünebilir ama çok farklı değildir. Çölyak hastalığının dünyada dağılımı çok homojendir ve bir tek kuzey Afrika'daki Saharawui topluluğunda oran % 5 tir ve tüm dünyadaki en yüksek prevalanstır. (1) Türk toplumunda asemptomatik çölyak seroprevalansını gösteren bir çalışma; sağlıklı kan donörlerinde doku

transglutaminaz antikoruna taranarak yapılmış ve sonuç 1/140 bulunmuştur. (4) Yüksek prevalans nonspesifik morbidite ve uzun süreli komplikasyon nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur.(1,3,5)

Genel popülasyonda kitle taraması pratik değilse de, yüksek riskli grupların taranması daha yararlı olabilir. Tip 1 Diabetes Mellituslu hastalarda prevalans % 3- 8, Down sendromunda % 5-12 arasındadır. (1)

Biyosi ile kanıtlanmış çölyak hastası olanların birinci derece akrabalarında prevalans % 4-12 gibi yüksek orandadır. İkinci derece akrabalarında da artmış görülmektedir. Ayrıca Turner ve William sendromları, IgA eksikliği ve çeşitli otoimmün hastalıklar ile de ilişkilidir. (1)

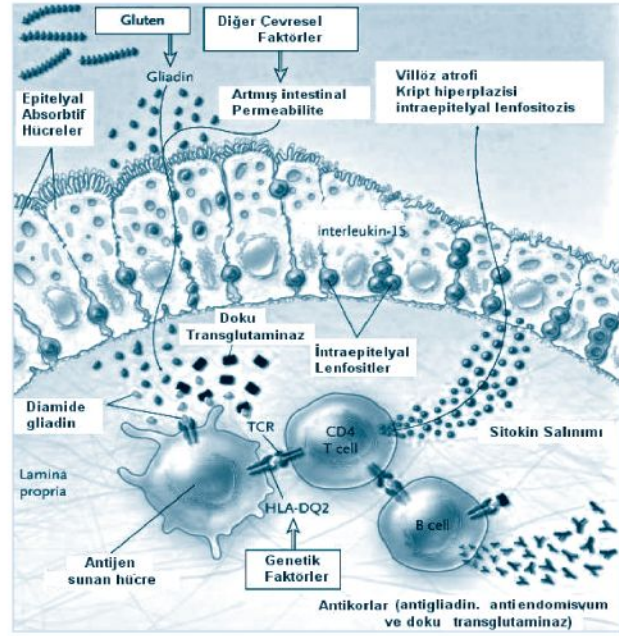
Patogenez

Çölyak hastalığında tetikleyici ajan buğday, arpa ve çavdardaki gluten proteinindeki spesifik immünojenik peptidlerdir. Bu peptidler gastrik ve pankreatik enzimler tarafından sindirime dirençlidir ve sindirilmeden ince barsak lamina propriasına ulaşırlar. Burada intrasellüler bileşimlerde olasılıkla bazı değişiklikler oluşturarak geçirgenliği artırırlar. Bu peptidlerden biri 33 amino asitlidir ve çölyak hastalığında spesifik T hücre dizilerinin güçlü bir aktivatörüdür. Bunu CD4 + T lenfositlerin lamina propria'ya ve CD8 + T lenfositlerin intestinal epitelyuma infiltrasyonu izler ve bu gelişim aktif çölyak hastalığının ana göstergesidir. HLA - bağlı gluten peptidlerin T lenfositler tarafından tanınması onların aktivasyonuna, B hücrelerinin klonal genişlemesine ve antikor üretimlerine yol açar.

Aktive CD4+ T lenfositler tarafından salınan ve adaptif immün yanıtı ilgilendiren diğer sitokinler çeşitli inflamatuvar mekanizmaları uyarır ve intestinal lezyonlar oluşur. (1)

Doku transglutaminaz 2 (tTG) immün yanıtta önemli rol oynar ve vücutta çeşitli dokularda bulunur. TTG nin çapraz bağlayıcı aktivitesi yara iyileşmesi, apoptozda hücre zarfları oluşması ve ekstrasellüler matriks stabilizasyonu gibi çeşitli fonksiyonlarda görev almaktadır. Ek olarak bu enzim glutamin rezidülerini deamine etmektedir. Glutaminden zengin gluten peptidleri bu nedenle tTG için mükemmel substratlarıdır.

Sonuçta ortaya çıkan deamide olmuş ve bu nedenle negatif yüklü peptidler, HLA DQ2 ve HLA DQ8 molekülleri için çok daha yüksek affiniteye sahiptir ve çölyak hastalığında immün yanıtta anahtar bir basamaktır.(1) Özetle çölyak hastalığı çeşitli genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan kompleks bir hastalıktır.



Ref: (6) Çölyak Patogenez

Risk Grupları ve İlişkili Hastalıklar

- ❑ Birinci derece akrabalar
- ❑ Down ve Turner sendromu
- ❑ Ig A eksikliği
- ❑ Endokrin hastalıklar
 - Tip 1 DM
 - Otoimmün tiroid hastalıkları
 - Alopesi areata
 - Addison hastalığı
- ❑ Nörolojik hastalıklar
 - Serebellar ataksi
 - Epilepsi
 - Periferik nöropati
 - Multipl skleroz

- ❑ Karaciğer hastalıkları
 - Primer biliyer siroz
 - Otoimmün hepatit
 - Otoimmün kolanjit
 - İdiopatik hipertransaminazemi
- ❑ Romatizmal hastalıklar
 - Romatoid artrit
 - Polimiyozit
 - Sjögren sendromu
- ❑ Kalp hastalıkları
 - İdiopatik dilate kardiomyopati
 - Otoimmün myokardit
 - Konjenital kalp Hst.

- ❑ Kutanöz hastalıklar
 - Dermatitis herpetiformis
 - Psöriazis
 - Vitiligo
- ❑ Diğerleri
 - Osteoporoz
 - İnterfilite
 - Amenore
 - Sarkoidoz
 - SLE
 - Vaskulit
 - Şizofreni
 - Depresyon, anksiyete

Patoloji

Çölyak hastalığı ince barsak mukozasını etkiler ve submukoza, muskularis mukoza ve seroza tutulumu genellikle yoktur. Biyopsilerde normal villus yapısı bozulmuştur. Villus atrofi veya yokluğunu kript hipertrofi kompanse etmeye çalışır, total mukoza kalınlığı azalır. (1,2,5)

Biyopsi genellikle vater ampullasına yakın duodenum ikinci kısmından alınır; En az 4-6 iyi oryante edilmiş örnek alınmalıdır, çünkü çölyak lezyonları sıklıkla düzensizdir ve yama tarzında dağılmış olabilir. Çölyak hastalığında mukozal değişiklikler Marsh tarafından oluşturulan kriterlere göre 5 evreye ayrılmıştır.(1,7)

Evre 0: (Preinfiltratif lezyon) Normal mukoza

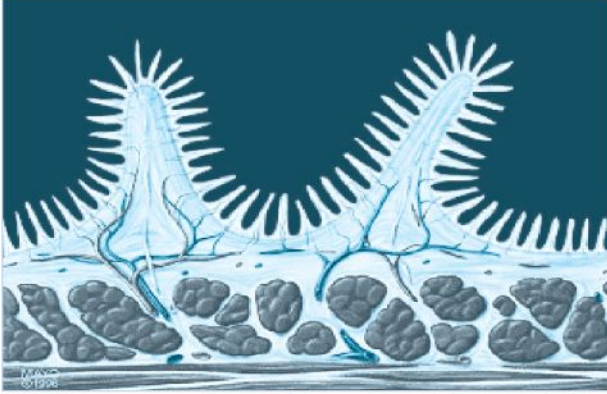
Evre 1: Intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu

Evre 2: Kript hiperplazisi ve lamina propriada inflamatuvar infiltrat varlığı

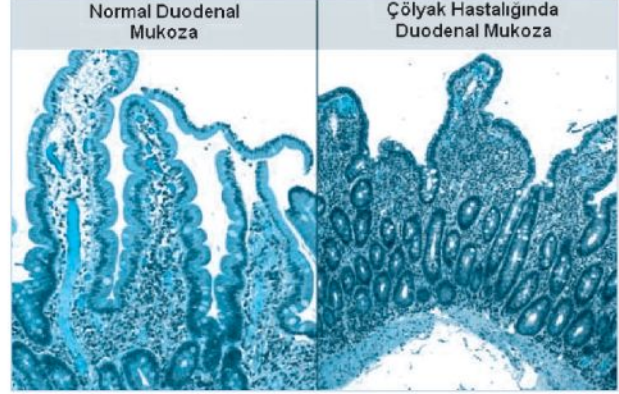
Evre 3: Villöz atrofi A- Hafif B- Orta C- Subtotal ya da total

Evre 4: Total mukoza hipoplazisi

Marsh kriterlerinin biyopsi incelemelerinde kullanımı şüpheli olguların tanınmasında çok yardımcıdır. (1) Eğer histolojik inceleme negatif ama serolojik testler pozitif ise çölyak hastalığından kuvvetle şüphelenilmelidir. Ek olarak HLA tiplmesi yapılabilir. Her ne kadar genel populasyonun % 40'ı HLA DQ2 ve HLA DQ8 belirteçlerini taşısa da çölyak hastalarının % 90-95'i bu belirteçleri taşımaktadır.



Normal ince barsak mukozasındaki villuslar çölyak hastalığında atrofiye uğrar. (5)



Ref: (6)

Klinik

Çölyak hastalarının klinik görünümü çok farklı olabilir. Asemptomatik olgulardan ciddi malnütrisyona kadar değişebilir. En sık klinik görünümü abdominal kramp tarzı ağrı, karında orta - şiddetli şişkinlik, dispepsi, gastro-özefageal reflü varlığı ,epizodlar halinde barsak alışkanlıklarında değişiklik (diyare ve/veya konstipasyon), kilo kaybı, kemik hastalıkları, anemi, halsizliktir.

Diyare her zaman persistan bir semptom olarak düşünülürken erişkinlerde farklı olabilir ve hastaların % 50'sinde kabızlık görülebilir. Hastalığın atipik formlarında ; gastrointestinal semptomlar olmayabilir ya da daha az belirgin olabilir ve bu durumda kronik demir eksikliği anemisi, osteoporoz, kısa boy ya da büyüme geriliği, infertilite ve düşük sayıda artma gibi ekstraintestinal özellikler baskın olur.(1,2,6)

Atipik özelliklere son dekatlarda daha sık rastlanır olduğu için çölyak hastalığı şimdi gastrointestinal bir süreçten çok multisistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Çocuklarda özellikle yaşamın 1. ve 2. yıllarında tahılların beslenmeye eklenmesi ile başlayan kramp tarzı ağrı, kusma, steatore, sulu diyare gibi tipik semptomlarla kendini belli eder. Gelişme geriliği, kas güçsüzlüğü, apati, hipotoni, irritabilite, abdominal distansiyon eşlik eder. Genellikle çocuk hastalar adolesan dönemde geçici remisyona girer. Gelişme geriliği olan tüm çocuklarda, enteropati kliniği olmasa da çölyak hastalığı düşünülmelidir.

Klinik Bulgular

Gastrointestinal Bulgular	Eksraintestinal Bulgular
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Diyare<input type="checkbox"/> Kusma<input type="checkbox"/> Abdominal distansiyon<input type="checkbox"/> Abdominal ağrı<input type="checkbox"/> Steatore<input type="checkbox"/> Rekürren aftoz stomatit	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Gelişme geriliği<input type="checkbox"/> Boy kısalığı<input type="checkbox"/> Kilo kaybı, kilo alımı<input type="checkbox"/> Anemi; demir, folat, B12 eksikliği<input type="checkbox"/> Hemoraji; K vitamini eksikliği, trombositopeni trombositoz hiposplenizm<input type="checkbox"/> Osteopeni, patolojik kırıklar; Ca ve D vit malabsorpsiyonu, artralji, artropati<input type="checkbox"/> Halsizlik; hipokalemi, kas atrofisi<input type="checkbox"/> Rekürren abortus, menarşın gecikmesi, enpotans<input type="checkbox"/> Ödem; hipoproteinemi

Komplikasyonlar

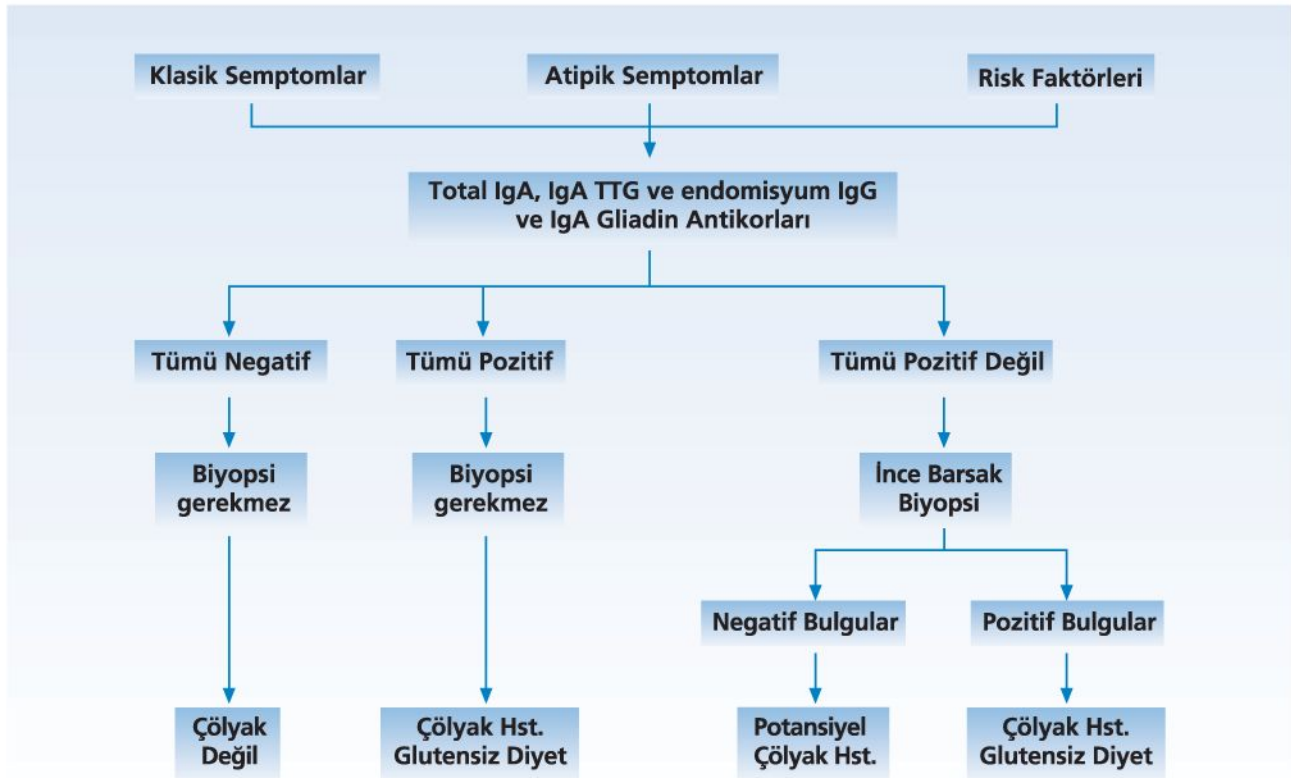
Çölyak hastalığı komplikasyonları; ülseratif jejunoint kollejenöz sprue ve malignite gelişimidir.

Çölyak hastalarında malignite gelişmesinden sorumlu mekanizmalar bilinmemektedir. Çevresel karsinojenlerin artmış intestinal permeabilitesi, kronik inflamasyon, kronik antijen stimülasyonu, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı ya da çölyak hastalığına bağlı beslenme

eksiklikleri etken olabilir.

Tedavi edilmemiş Çölyak hastalarında bazı kanser türlerinin insidansı artmaktadır. Bunlar non-hodgkin lenfoma, enteropati ilişkili T hücreli lenfoma, ince barsak adenokarsinomu, özofageal ve orofaringeal karsinomadır.

Tanı



Çölyak Hastalığında Tanı Algoritması. Ref. (3)

Duedonal biyopsi tanı için altın standart olarak kabul edilmektedir ama uygulanması ve özellikle erişkinlerde yorumunda önemli sınırlamalar içerir. Nadiren yama tarzı mukozal değişiklikler nedeni ile yalancı negatif sonuç vermektedir. Mukozal villöz atrofi genellikle proksimal jejunumda daha ciddidir ve genellikle endoskopik biyopsiler ile ulaşılamamaktadır. (1)

Çölyak hastalığının değişik klinik bulguları, ilk basamakta subklinik hastalığın giderek daha fazla farkında olunması ve ince barsak biyopsisinin invaziv yapısı, çölyak hastalığında basit, daha az invaziv ve daha kabul edilebilir serolojik testlerin yaygın olarak kullanımını sağlamıştır. (8)

Serolojik testlerin endikasyonları; çölyak semptomları, malabsorpsiyonla ilişkili laboratuvar bulguları, çölyak hastalarının 1. derece yakınları ve çölyak hastalığı ile

ilişkili olduğu bilinen otoimmün hastalıklar ve durumlarıdır. Serolojik testler; biyopsi yapılması gereken semptomatik hastaları tanımlar, tanıyı destekler, diyet uyumun takibini yapar. (9)

Serolojik testler; Antigliadin antikorları, Konnektif doku antikorları (antiretikülin ve antiendomisyum antikorları) ve lamina propriada gliadinin deamidasyonundan sorumlu enzim transglutaminaza karşı oluşan antitransglutaminaz antikorudur. Antiretikülin antikorları endomisyum ve doku transglutaminaz antikorlarının kullanımıyla nadiren ölçülür olmuştur. Endomisyum ve doku transglutaminaz antikorlarının sensitivitesi % 90'ın üzerindedir. (6) Antikor titreleri mukozal hasarın derecesiyle ilişkilidir ve bu nedenle bu antikor testlerinin sensitivitesi, düşük dereceli villöz atrofi hasta sayısının çok olduğu çalışmalarda düşük bulunabilir. (6)

Anti Gliadin Antikorları (AGA)

Çölyak hastalarının serumunda gliadine karşı antikorların araştırılması oldukça eskidir. Gluten gliadin ve onun metabolik ürünlerine karşı antikorların dolaşımında bulunduğu ilk kez 1958 yılında Berger tarafından bulunmuştur. İlk yıllarda değişik yöntemlerle antigliadin antikorlar araştırılmıştır. Son olarak Elisa yöntemi geliştirilmiştir.

Tedavi edilmemiş hastalarda serum AGA IgA ve IgG sıklıkla yüksektir ve yardımcı tanı testi olarak kullanılmaktadır.

AGA IgA ve AGA IgG testlerinin (anti n-gliadin) EMA ve tTG ye göre düşük olan sensitivite ve spesifitesi Elisa

da gliadin – analog füzyon peptidlerine (GAF) karşı antikorların geliştirilmesi ile oldukça yükselmiştir. (10)

Antigliadin IgA antikorları 2 yaş altındaki semptomatik çocuklarda en yararlı serolojik belirteçtir. (6,7) IgG antigliadin antikorları testi, beraberinde IgA yetmezliği olan Çölyak hastalarında yararlıdır. Antigliadin antikor düzeyleri halen glutensiz diyetle tedavi edilen hastaların takibinde en çok kullanılan testtir. Normal değerlere tedavinin 3 - 6 ayı içerisinde ulaşılır. IgG AGA düşüşü, IgA AGA' ya göre daha yavaştır. (2)

Anti Endomisyum Antikor (EMA)

1983 yılında Chorzelski tarafından tanımlanmıştır. Serum IgA EMA emdomisyuma bağlanır ve indirek immunofloresanla (IFT) karakteristik boyanma paterni gösterir. Substrat olarak insan umbilikal kord ya da maymun özefagusu kullanılır. Yüksek ışgücü ve gözlemci bağımlılığı taşır ve pahalıdır. Bu nedenlerle IFT yönteminin kullanımı kısıtlanmıştır ve kantitatif elisa yöntemi

kullanılmaya başlanmıştır. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında serum anti endomisyum antikorları yüksek sensitivite ve spesifiteye (∞ %100) sahiptir. (12,13) Aynı zamanda hastalığın progresyonunu ve önerilen diyete hasta uyumunu izlemek açısından da kantitatif elisa daha uygundur. Küçük çocuklarda yanlış negatiflikleri olabilir.

Doku Transglutaminaz Antikoru (tTG)

1997 de Dieterich tarafından doku transglutaminazının tanımlanması ile anti doku tansglutaminaz antikorları varlığını saptamak için elisa yöntemi geliştirilmiştir. Anti-Transglutaminaz IgA, çölyak tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. (5,14) Çölyak hastalarında inflamatuvar olayların oksidatif stress ve bir çok dokuda doku transglutaminaz enziminin aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Doku transglutaminaz enzimi ile gluten peptidlerin değişikliğe uğratılması immün yanıt ve inflamasyonu tetikler. Doku transglutaminaza karşı oluşan IgA sınıfı antikorlar; karaciğer ,kalp, beyin gibi organlarda bu enzime bağlanırlar ve çölyakla ilişkili extraintestinal durumların gelişmesinde rol oynarlar. (15) Doku transglutaminaza karşı IgG sınıfı antikorlar çölyak için yüksek spesifiteye sahiptir, ancak sensitivitesi daha düşüktür. (16) Küçük çocuklarda tTG antikorları yanlış negatif sonuç verebilir.

IgA eksikliği olan olgularda serolojik testlerden IgG sınıfı antikorlar ölçülmelidir. Tüm testlerin kısıtlı yönlerinin

olması nedeni ile bu tanı testlerinin kombinasyonu zor olgularda değerli olabilir. (8)

Çölyak bağlantılı IgA antikor ölçümlerinin hiç birinin tam % 100 sensitif ve spesifik olmaması ve çölyak hastalığının nadiren rutin testlerde negatif serolojisi olan hastalarda ortaya çıkması gerçeği nedeni ile eğer çölyak hastalığı klinik şüphesi çok yüksek ise duodenal biyopsi yapılmalıdır. Çölyak hastalığı tanısı, geniş klinik görünüm yelpazesi ile yüksek şüphe katsayısı gerektirmektedir ve bir çok olgu tanı almadan kaybedilmektedir. Çölyak hastalığı ile ilgili tanı kriterlerinin yıllar içinde geliştiği ve daha da gelişmesi gerektiği açıktır, çünkü; duodenal histolojiye altın standart olarak güvenmenin getirdiği sorunlar bilinmektedir. Gluten duyarlılığı teriminin, hastaların tam spekturumunu - bir uçta asemptomatik olanlardan, minimum ya da hiç lezyonu olmayanlara, diğer uçta açıkça görülen histolojik lezyonu olanlara kadar - daha güvenle yansıttığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak; Çölyak hastalığının genel popülasyondaki yüksek prevalansı giderek daha iyi tanınmaktadır ve hassas serolojik testlerin, artan oranda birinci basamakta kullanımı bu hastaların daha erken tanınmasını sağlayacaktır. Bu çarpıcı hastalığın patogenezi; genetik, diyetsel, kalıtsal ve adaptif immünolojik faktörlerin katkısı ile giderek daha netleşmektedir ama diyet kısıtlamaları dışında etkili tedaviler halen mevcut değildir.

Referans Kaynaklar

1. Luis Rodrigo. Celiac disease. World J Gastroenterol 2006;12(41): 6583-6593
2. Ebru Uz, Cansel Türkay. Çölyak Hastalığı. Güncel Gastroenteroloji.
3. Darren Craig; Gerry Robins; Peter D.Howdle. Advances in Celiac Disease. Curr Opin Gastroenterol. 2007; 23(2):142-148
4. Necati Yenice, MübeccelGümrah, Ahmet Kozan. Asemptomatik bireylerde gluten sensitif Enteropati seroprevalansı.
5. M.Luisa Mearin, Annali Ivarsson, William Dickey. Coeliac disease: is it time for mass screening? Best Practice & Research Clinical Gastroenterology Vol.19, No.3.pp 441-442,2005
6. Peter H.R.Green, M.D., and Christophe Cellier, M.D.,Ph.D. Celiac Disease. The New England journal of Medicine.Volume 357:1731-1743 October 25,2007 Number 17
7. Richard J.Farrell, M.D. and Ciaran P. Kelly, M.D. Celiac Sprue. The New England journal of Medicine.Volume 346, No:3 January 17, 2002
8. Diagnostic criteria for coeliac disease : time for change? Andrew M. Murdock and Simon D. Johnston. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2005, Vol 17 NO 1
9. Prof. Dr. Fügen Çullu CTF Pediatrik Gastroenterogy Hepatology Bilim Dalı
10. Deamidated gliadin peptides are superior to native gliadin in elisa for diagnosis of childhood coeliac disease. C. Prause, C.Probst, C Daehnrich, W. Schlumberger, et al. Scientific presentation at the 8th Dresden Symposium on autoantibodies (Dresden,Germany, September 2007)
11. Vedat Göral, Nurhan Yıldırım, Abdurrahman Kaplan, Dede Sit, Murat Çelik. Gluten enteropatisi sıklığı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2007; 6 (3): 144-148
12. Diagnostic Relevance of Auto Antibodies Against Transglutaminase, Endomysium, reticulin and Gliadin in Coeliac Disease. Scientific presentation at the 4th Dresden Symposium on autoantibodies (Dresden,Germany, October 1998)
13. Immunoassay for Detection of IgA Antitissue Transglutaminase in patients with celiac disease. Walburga Dieterich, Ernst Otto Riecken and Detlef Schuppan. Celiac Disease.Apr. 2000, Volume 41, Pages 241-245
14. Autoantibodies in celiac disease. Armin Alaedini, Peter H.R. Green. Feb. 2008, Volume 41:1, Pages 19-26.
15. Autoimmunity: Does celiac disease trigger autoimmune thyroiditis? Leonidas H. Duntas. Nature Reviews Endocrinology 5, 190-191, Apr 2009.
16. Christina D'Angelo, M.D, Antonio Mirijello, M.D, Giovanni Addolorato, M.D. Celiac Disease The New England Journal of Medicine. Volume 358:747-749 February 14, 2008 Number 7.

