

# Çölyak Hastalığı

(Gluten duyarlı enteropati, Çölyak sprue)

Uz. Dr. Emel ÖRÜN\*

## Tanım

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan kişilerde gluten içeren yiyeceklerin yenmesiyle ortaya çıkan otoimmün bir enteropatidir. Gluten buğday ve diğer tahıllarda (arpa, çavdar, yulaf) bulunan bir proteindir. Gluteninin alkolde çözünebilen prolamin fraksiyonu hastalığa neden olmaktadır.

## Epidemiyoloji

Son zamanlara kadar ABD'de ÇH'nın sıklığı 1/300 olduğu düşünülmekteydi fakat antiendomisyal IgA ve anti-doku transglutaminaz IgA gibi serolojik testlerle asemptomatik hastaların tespit edilebilmesi sıklığın daha fazla olduğunu düşündürmektedir. ÇH'nin seropozitiflik oranı ABD'de 1/250, Avrupa'da 1/104 olarak bildirilmektedir.

## Klinik Bulgular

Hastalığa ait semptomlar diyete glutenin girmesiyle herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Anne sütü ile beslenme ve buğday proteinlerinin geç alınması hastalığın başlangıç yaşını geciktirebilir. Hastalık her ne kadar çocukluk çağında başlasa da tanı yaşı asemptomatik ve atipik vakalar nedeniyle adolesan-erişkin yaşlara kayabilmektedir. Çocuklukta 6 ay-2 yaş, erişkinlerde 40-50 yaş tanının en sık konduğu yaşlardır.

Süt çocukları ve ufak çocuklarda kilo kaybı, gelişme geriliği, ishal, kusma, karın şişliği, kabızlık tipik semptomlardır. Dışkılar soluk, bol miktarda, yumuşak, yağlı ve kokuludur. ÇH, çölyak krizi denilen şiddetli diare, kilo kaybı, hipokalsemi ve hipoproteinemi tablosu ile de ortaya çıkabilir. Malabsorbsiyono-

\* T.C. Emekli Sandığı Genel Müdürlüğü,  
ANKARA

nun sonucu olarak folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemi, demir eksikliği anemisi, raşitizm, kırıklar, kemik ağrısı görülebilir. Konvülsiyon gibi nörolojik bozukluklar nadirdir. Dermatitis herpetiformis hastalığın ekstraintestinal cilt bulgusudur. Aftöz stomatit ve diş minesine ait bozukluklar diğer belirtilerdir. Enteropatinin sonucu olarak laktoz intoleransı da görülebilir.

Adolesanlarda ve erişkinlere ishal daha az görülürken, en sık görülen tablo demir eksikliği anemisidir. Abdominal ağrı, şişkinlik, kilo kaybı görülebilir. Bu semptomlar irritabl bağırsak sendromunu taklit eder.

Son yıllarda ÇH'nin malabsorbsiyon olmaksızın atipik tabloyla seyreden klinik formları tanımlanmıştır. İzole büyüme geriliği, puberte gecikmesi, raşitizm, osteoporoz, osteomalazi, aminotransferaz yüksekliği, açıklanamayan demir eksikliği ve folik asit eksikliği anemisi bu tür atipik formlardır.

ÇH ile diğer otoimmün hastalıkların birlikteliği bilinmektedir. Bu birlikteliğin HLA-DQ2 molekülüne bağlanan antijenlerin moleküler benzerliği veya çapraz reaksiyona bağlı geliştiği düşünülmektedir. Tip I DM'lilerin %5'i ÇH ile ilişkilidir. Otoimmün tirodit, Sjögren sendromu, Addison hastalığı, alopesi areata, romatoid artrit sık görülen diğer otoimmün hastalıklardandır. Son çalışmalarda tirodit ve Tip I DM'e ait otoantikörlerin glutensiz diyetle bir yıl içine negatifleştiği bildirilmektedir. Bu sonuç otoantikörlerin gluten bağımlı olduğunu düşündürmektedir.

ÇH ile Down Sendromu birlikteliği de diğer önemli bir durumdur. Genel popülasyona göre Down Sendromlu hastalarda ÇH 25 kat daha sık görülür.

Tedavi edilmeyen ÇH'nin en ciddi sonucu T cell lenfomanın 40-100 kat daha artmış riskidir. Bu risk diyetten glutenin çıkarılması ile geri çevrilebilir. ÇH'li kişiler özofagial/faringeal skuamöz karsinoma ve intestinal adenokarsinoma gibi diğer maligniteler açısından risk altındadırlar.

## Genetik

ÇH kompleks bir genetik hastalıktır. Monozigotik ikizlerde konkordans yaklaşık %100 iken, 1. dereceden akrabalar için risk %10-20 olarak bildirilmektedir.

ÇH ile major histokompatibilite kompleksindeki

insan lökosit antijen (HLA) sınıf II D genleri arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Hastaların %90-95'inde DR3-DQ2 ve DR5/7-DQ2 haplotipleri pozitifdir. HLA-DQ2 molekülünün a/b heterodimerleri DQA1 0501 ve DQB1 0201 alelleri tarafından kodlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada genel popülasyonda da DQ2'yi kodlayan alleller %20 oranında bulunmuştur. DQ molekülü antijene bağlanarak onu T hücrelerine sunar. HLA-DQ heterodimeri tarafından sunulan gliadin peptitlerini tanıyan T hücreleri ÇH'nin ince bağırsak mukozalarında gösterilmiştir. Buna karşılık HLA identik kardeşlerde konkordans sadece %30-50'dir. Bu sonuçlar HLA bölgesi dışındaki genlerin de genetik yakınlıkta etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

## Patogenez

Günümüzde ÇH'nin mekanizmasında immunolojik modeller üzerinde durulmaktadır. ÇH'nin genetik yakınlığı olan kişilerde buğday gliadini başta olmak üzere belli tahıl proteinlerinin alınmasıyla tetiklenen immunolojik reaksiyon sonucu olduğu düşünülmektedir. İmmunolojik reaksiyon CD4+ gluten-duyarlı T hücrelerinin Th1/Th0 tipi bir inflamatuvar cevabı aktive etmesiyle başlar. Gluten peptitlerinin esas olarak lamina propriada HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 pozitif hücreler tarafından sunulması ile immunolojik cevap tetiklenir. Spesifik endomisyal otoantijen olarak tanımlanmış olan doku transglutaminaz (tTG) inflamasyon sırasında hücrelerden salınır. tTG ekstrasellüler matriks ve intrasellüler sitoskeletal proteinler arasında bağlantıya katılır. Ayrıca apoptozis, granülasyon dokusunun oluşumu, tümör büyümesinde rol aldığı düşünülmektedir. İmmunfloresan çalışmalarda çölyaklı hastalarda subepitelyal mukozada tTG'nin arttığını ve bu artışa CD3+ T hücrelerinin ve ekspresye edilen DQ moleküllerinin artışının da eşlik ettiği gösterilmiştir. tTG; HLA-DQ2'e artmış bağlanma ile yapılarda glutamin rezidülerinin deaminasyonuna aracılık edebilir ve bu durum gliadin-spesifik T hücre klonlarının proliferasyonu ile sonuçlanabilir. Aktive T hücreleri sitokinlerin ve matriks metalloproteazların salınımını tetikleyebilir. ÇH'larda IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ 'nın artmış ekspresyonunun gösterilmesi de bu tezi doğrular niteliktedir.

Fakat son zamanlarda ilk kez 1960'larda ileri

sürülen gliadin ve metabolitlerinin direk olarak intestinal mukozaya zarar verebileceğini destekleyen çalışmalar da vardır.

Tüm bu açıklamalara rağmen ÇH'nın patogenezinin dair cevap bekleyen sorular şöyle sıralanabilir: Stimüle edilmiş T hücre aracılı immün cevaba ek olarak incebağırsak mukozasına gliadinin direk toksik etkisi ne boyuttadır? Neden her hastada yatkınlık sağladığı düşünülen HLA tipleri saptanmamıştır? Genlerin rolü nedir? ÇH gelişecek hastaların saptanmasında gastrointestinal enfeksiyonların rolü var mıdır?

### Laboratuvar

Malabsorbsiyona yönelik testler ÇH'lı bir çocukta normal olabileceğinden tanı aşamasında pek yardımcı değildir. Bu hastalarda anemi ve hipoproteinemi olabilir. Anemi sıklıkla hafif derecede dismorfik bir anemi tipindedir. Periferik yaymada hiposplenizmde görülen Heinz cisimcikleri, Howell-Jolly cisimcikleri, siderositler, hedef hücreler vardır. Çölyaklı erişkinlerde yaygın olarak splenik atrofi vardır. Demir eksikliği anemisinin sıklığı da değişkendir. Nadir olmakla beraber makrositik megaloblastik anemi oluşabilir. Malabsorbsiyon sonucu hipoprotrombinemi oluşabilir.

Serolojik belirleyiciler gliadin, retikülin, endomisyum ve doku transglutaminaz antikorlarını içerir. Antigliadin antikorlar IgG ve IgA formundadır. ÇH'lı çocuklarda antigliadin IgG ve IgA'nın sensitivitesi sırayla %100 ile %89 iken spesifitesi ise %86 ile %95.5'tir. Çölyak hastalarının %2-3'ünde selektif IgA eksikliği bulunmaktadır. Bu durumda antigliadin IgG bakılması tavsiye edilmektedir. Antigliadin antikorları inek sütü protein enteropatisi, Crohn hastalığı, IgA nefropatisi, eozinofilik enteritis, tropikal sprue ve dermatitis herpetiformiste de pozitif olabilmektedir. Antiendomisyal IgA'nın sensitivitesi ve spesifitesi ise sırasıyla %100 ile %98 olarak raporlanmıştır. Doku transglutaminaz (tTG) IgA antikor ölçümünün sensitivitesi %92-94, spesifitesi %95-98'dür. Selektif IgA eksikliği olan çölyak hastalarında tTG IgG bakılması uygundur. tTG aynı zamanda tip 1 diabetes mellitusu olan, 1. dereceden akrabasında tip 1 diabetes mellitus olan veya ailesinde Çölyak hastası olan kişilerin taranmasında kullanılabilir.

Klinik semptomlarla serolojik belirleyicilerin kombinasyonu Çölyak hastalığının tanısını desteklemektedir fakat hastalığın histolojik olarak kanıtlanması zorunludur. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Topluluğu (ESPGAN) 2 yaşından küçük çocuklarda glutensiz diyetle 1-2 yıl içinde ince bağırsak biopsisinin normale dönmesi ve sonrasında glutenin tekrar alınması ile bağırsakta lezyonların tekrar oluştuğunun görülmesi durumunda tanının konmasını tavsiye etmektedir. ESPGAN'ın 2 yaşından büyük çocuklar için tavsiyesi ise eğer glutensiz diyetle semptomlarda düzelme veya serolojik testlerde (EMA, tTG Ab) normale dönme olursa 'rechallenge' olarak ifade edilen glutenin tekrar verilmesi aşamasına gerek olmadığı yönündedir.

### Patoloji

Sıklıkla ince bağırsakta diffüz bir oluşum düşünülse de duodenum ve jejunumda histolojik değişiklikler yama tarzında olabilir. Biopsiler 4 ardışık kripte ve villusu içermek kaydıyla yeterli boyutta olmalıdır. Biopsi bulguları ÇH'nı destekler fakat patagonomik değildir ve klinik korelasyon kurulamaz. Düz bir ince bağırsak mukozasında lamina propria inflamasyonda artış, epitel hücrelerinde hasar ve lenfosit infiltrasyonu ÇH'nın tanısını destekler fakat %100 spesifik değildir. ÇH giderek artan bir şekilde hafif villüs atrofi hatta normal villüs yapısı ile de tanılabılır.

ÇH'da intestinal mukozaya ait değişiklikler villöz atrofi, hücre kaybını kompanse etmek için kriptalarda uzama ve genişleme, emici hücrelerde normal silindirik görünüm yerine küboidal değişiklikler, nükleusun bazal polaritesinin kaybı ve lamina propria lenfosit ve plazma hücreleri infiltrasyonudur. ÇH'nın bağırsak mukozalarında gama-delta pozitif T hücresi reseptörü taşıyan intraepitelyal lenfositlerin sayısı artmıştır. Bu özellik ÇH'nı villöz atrofi görülen diğer durumlardan ayırtan özgül bir bulgudur. Villöz atrofi gösteren diğer hastalıklar inek sütü veya soya proteinine intolerans, enfeksiyöz ishal, tropikal sprue, intestinal staz sendromu, protein enerji malnütrisyonu, otoimmün enteropatidir. Villöz atrofi gösteren hastalarda enterokinaz aktivitesi tayini de Çölyak hastalığını diğer durumlardan ayırır. ÇH'nda total atrofiye rağmen enterokinaz aktivitesi normaldir.

**Tedavi**

ÇH'da hayat boyu diyetten gluteni çıkarmak gerekir. Gluten esas olarak buğdayda bulunur. Aynı zamanda çavdar ve arpada bulunmaktadır. Yulafın alımı tartışmalıdır. Geleneksel yaklaşım tanının başlangıcında yulaftan kaçınmak fakat remisyona elde ettikten sonra küçük miktarda tolere edilebileceği yönündedir. Hastanın glutensiz diyetle uyumu

serolojik testlerle takip edilebilir. Glutensiz diyetle antikor düzeyinin azaldığı, diyetle gluten girmesi ile arttığı saptanır.

Başlangıçta demir ve vitamin verilmesi tavsiye edilmektedir. Osteopeni ÇH'de sık karşılaşılan bir problemdir. Sıklıkla glutensiz diyetle kontrol altına alınır. Çölyak krizinde destekleyici tedavi ve kortikosteroid tedavisi uygulanır.

**KAYNAKLAR**

1. Devlin SM, Andrews CN, Beck RL. Celiac Disease Can Fam Physician, 2004;50:719-725.
2. Garcia-Careaga M., Kerner JA. Malabsorptive Disorders. Nelson Textbook of Pediatrics Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, 17th ed, Philadelphia, Saunders, 2004:1264-1266.
3. Hoffenberg EJ, Emery LM, Barriga KJ et al. Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease. Pediatrics, 2004;113:1254-1258.
4. Lowichick A, Book L. Pediatric Celiac Disease: Clinicopathologic and Genetic Aspects. Pediatr Dev Pathol, 2003;6: 470-483.
5. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology and nutrition arch Dis Child, 1990;65:909-911.
6. Schuppan D. Current Concepts of Celiac Disease Pathogenesis. Gastroenterology, 2000;119:234-242.
7. Sökücü S, Saner G. Kronik İshal ve Malabsorbsiyon Hastalıkları. Pediatri cilt 2, Neyzi O, 5. Ertuğrul T, 3. baskı Nobel kitabevi, 2002:788-790.