Çölyak Hastalığı

Prof. Dr. Ömer Sentürk

Çölyak Hastalığı

- İnce barsağın hasarlanmış kısmından gıdaların malabsorpsiyonu
- İnce barsak mukozasında spesifik olmayan **karakteristik** lezyonlar
- Glutenli gıdalardan kaçınılmayla hızlı bir şekilde klinik düzelme

Patoloji

- Normal villüs yapısının kaybı
- L. propria içerisine plazma h.leri ve lenfositlerin infiltrasyonu
- İntraepitelyal lenfositlerle gama/delta T h.leri sayısında↑
- Bu değişiklikler tutulmuş olan barsak segmentlerinde (emilim ve absorpsiyon gerekli olan) epitelyal yüzeyde azalmaya yol açar
- Absorptif h.lerin hasarlanması → mukozal enzim değişikliği
- Disakkaridazlar, peptidazlar, alkalen fosfataz, ATPase ve esterazlar azalmış

- İnce b. uzunluğu hastadan hastaya değişir
- Klinik semptomların şiddeti tutulum alanı ile korele
- **Genellikle ince b. proksimal kısmı daha şiddetli tutulmuştur**
- Glutensiz diyet → barsağın yapısında düzelme
- Mukozal lezyon tanısal değil
  - Hipogamaglobulinemia, tropikal sprue, intestinal lenfoma, Zollinger-Ellinson send., eozinofilik gastroenteritis, Crohn hast., bakteriel aşırı çoğalma benzer mukozal lezyonlar…

Patogenez

- Buğday, arpa, çavdar **gluten** adı verilen ve suda erimeyen bir protein ihtiva eder
- Glutenin alkolle ekstraksiyonu → **gliadin**
- Gliadin ince barsaklar için toksiktir

Hasarın Mekanizması

- Genetik faktörler (HLA-B8, HLA-DR3, **HLA-DQ2** ve **HLA-DQ8** sıklığında artma)
- Glutene olan immun cevap?
- Lamina propriada CD8+ T h.leri tarafından anti-gliadin antikorları oluşturulur
- Adenovirus tip 12'nin E1b proteini ile anti-gliadin 12AA sekansında homology
- Alfa-gliadinden elde edilen tek bir peptid dominant epitop olabilir
- Bu peptid intestinal T h.leri ve sirkülasyondaki CD4 h.leri stimule eder

Hasarın Mekanizması

Çevresel faktörler

- Gluten → ethanol-soluble prolaminler (gliadinler) ve ethanol-insoluble gluteninler
- Gliadin ve gluteninler büyük oranda prolin içerir
- Bu proteinler enterik lümen içerisinde proteolitik sindirime dirençlidirler
- Prolaminler α, β, γ ve ω-gliadinlere ayrılır

Hasarın Mekanizması

İmmunolojik faktörler

- Mukozal lezyon hem hücresel ve hem de hümoral immunolojik aşırı stimulasyon sonucu mg
- Gliadin spesifik CD4+ T lenfositleri ve fibroblastlar ile sitokin aktivasyonu
- B hücre aktivasyonu…

Klinik Özellikler

- Özellikle beyaz ırk
- Afrika'lılar başta olmak üzere Japon ve Çin'lilerde nadir
- Avrupa'da prevalans 1:100 (Irlanda) - 1:2000 (Avrupa'nın diğer bölgelerinde)
- Sıklıkla infantlarda görülür
- Çok ileri yaşlarda da ortaya çıkabilir (>70 yaş!)

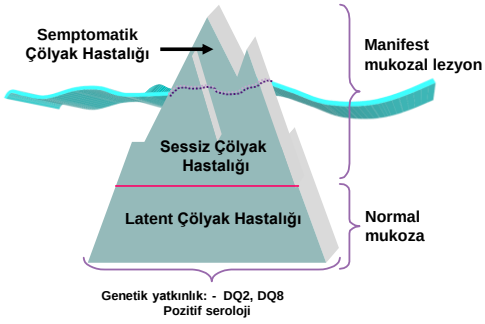
Çölyak Hastalığı Sıklığı

	Klinik tanı*	Tarama ile saptanan
Brezilya	?	1:400
Danimarka	1:10,000	1:500
Finlandiya	1:1,000	1:130
Almanya	1:2,300	1:500
İtalya	1:1,000	1:184
Hollanda	1:4,500	1:198
Norveç	1:675	1:250
Slovenya	?	1:550
İsveç	1:330	1:190
İngiltere	1:300	1:112
ABD	1:10,000	1:133
Ortalama	1:3,345	1:266

*klinik olarak klasik bulgulara göre tanı konan

Fasano & Catassi, Gastroenterology 2001; 120:636-651.

Çölyak Icebergi



Klinik Özellikler

- Gastrointestinal *("klasik")*
- Gastrointestinal dışı *("atipik")*
- Asemptomatik

Ayrıca Çölyak hastalığı bazı diğer durumlarla birlikte olabilir, bunlar sıklıkla;

- **Otoimmun hastalıklar**
- **Bazı sendromlar**

- Semptomların çoğu **malabsorpsiyonla** ilişkili
- Proksimal duodenumdan distal ileuma doğru aşırı lezyon → şiddetli malabsorpsiyon
- Sınırlı tutulum → hafif semptom
- Sadece demir ve folat eksikliği
- **Olguların çoğu asemptomatik**
- Bilinen glutenli olguların birinci dereceden yakınları %10-15 oranında etkilenmiştir

Gİ Semptomlar
("klasik")

En sık saptanma yaşı: 6-24 aylar arası

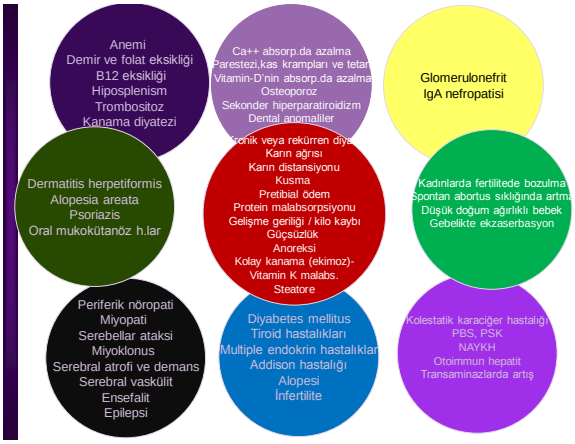
- Kronik veya rekürren diyare
- Karın ağrısı
- Karın distansiyonu
- Kusma
- Pretibial ödem - protein malabsorpsiyonu
- Gelişme geriliği / kilo kaybı
- Güçsüzlük
- Anoreksi
- Kolay kanama (ekimoz)- vitamin K malabs.
- Steatore

Genel semptom olarak: **Gelişme geriliği**

Nadiren **:** Çölyak krizi

Ekstraintestinal Özellikler

ÇH
Multiorgan
Otoimmun
Bir
Hastalıktır



Ekstraintestinal Özellikler

En sık ortaya çıkma yaşı : ileri çocukluk ve genç…

- Dermatitis Herpetiformis
- Dental enamel hypoplazi
- Osteopeni/Osteoporoz
- Gelişme geriliği
- Pubertede gecikme
- Oral demir tedavisine dirençli demir-eksikliği anemisi
- Hepatit
- Artrit
- Epilepsi (oksipital kalsifikasyonla birlikte)

Dermatitis Herpetiformis

- Papüloveziküler deri hastalığı
- Bazal membranda IgA birikmesi
- DH'li hastaların %60'ı orta-şiddetli derecede villöz atrofiye sahiptir
- Glutensiz diyete cevap verir
- Villöz yapı normal olsa bile mukozada gamma/delta T h.lerinin sayısı artmıştır

Otoimmun ve Kollagen Doku Hastalığı

- Vaskülit
- Kryoglobulinemi
- Sjogren sendromu
- SLE
- Selektif IgA eksikliği
- Tiroid hastalığı
- Tip 1 DM ve çölyak hastalığı (her ikisi de HLA-DR3 ve DQB1*0201 allele sahip)

Tip 1 DM ve Çölyak Hastalığı

- Diyabetik hastaların taranmasında:
  - %5 (%2-16)'inde ÇH var
  - Genel popülasyona göre sıklık 5 katın üzerinde ↑
- ÇH'larının taranmasında:
  - %10 (%3-23) diyabetle ilişkili antikor pozitifliği var (ICA, IAA veya GAD)
  - Fakat nadiren diyabet gelişir (%1-2)

122 tip 1 DM (adult) IgA-antiendomysial antikor (AEA) pozitifliği (2.45%).

Aygun C.Dig Dis Sci. 2005 Aug;50(8):1462-6.

Önce Hangisi Ortaya Çıkıyor ?

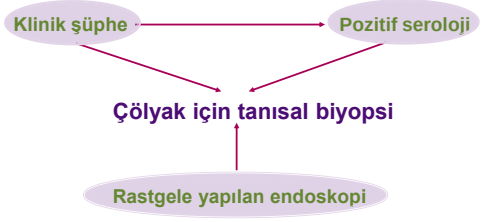
- İki durum birlikte olduğunda DM sıklıkla ilk tanınan (%75-90)
  - Daha şiddetli semptomu olan ilk tanımlanan durum olabilir
  - Çölyak antikorları DM tanısı konduğunda sıklıkla pozitiftir

ÇH ve DM Neden Birliktelik Gösteriyor ?

- ÇH ve DM'li hastalar "DQ2" ve "DQ8" olarak adlandırılan genleri paylaşırlar
- Virus, bakteri veya diyete ait proteinlere karşı oluşan abartılı cevap "otoimmun" hastalıklara neden olabilir (örn. ÇH veya DM gibi)

Tanı

- Çölyak hastalığı oldukça geniş bir klinik yelpazede prezente olur **(asemptomatik-şiddetli)**



Çölyak Hastalığının Sınıflandırılması

- Tanı konulmamış ÇH
- Sessiz ÇH
- Latent ÇH
- Klasik ÇH
- *Refrakter ÇH*

Asemptomatik

Sessiz — **Latent**

- **Sessiz:**
  Semptom yok veya çok hafif, mukoza hasarlı ve seroloji pozitif

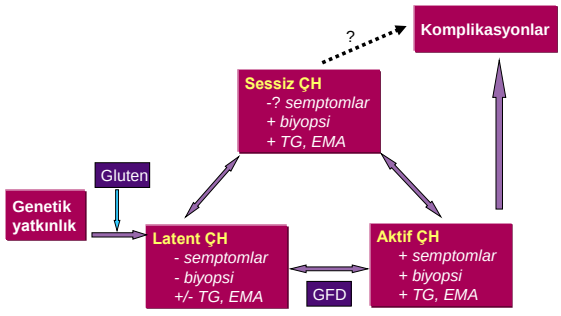
  Asemptomatik olan aşağıdaki risk gruplarının taranması ile hastalık ortaya çıkartılabilir:
  - Birinci dereceden yakınlarında
  - Down sendromlu hastalar
  - Tip 1 diyabetli hastalar gibi…

Asemptomatik

Sessiz — **Latent**

- **Latent:**
  Semptom yok, mukoza normal

  Pozitif seroloji gösterebilir. Risk gruplarının taranması esnasında asemptomatik bireyler ortaya çıkartılabilir…



ÇH'nın Doğal Seyri

Tanı

- Lab. testleri - **malabsorpsiyon**
- Demir, folat ve nadiren B-12 düzeylerinde ↓
- Serum albumin ↓
- PT uzama
- D-xylose testi sadece malabsorpsiyonu konfirme eder (tanısal değil)
- **Kesin tanı sadece diyete cevabın gösterilmesi ile konur**

- İnce b.grafisinde;
  - İnce barsaklarda dilatasyon, mukozal katlantılarda belirginleşme
  - Gİ lümenin içerisinde baryum fragmantasyon ve flokülasyonu
  - Hastalığın yaygınlığının belirlenmesi

Serolojik Testler Kimlere Yapılmalı ?

- Açıklanamayan kronik diare (malabsorpsiyon +/-)
- Açıklanamayan kilo kaybı, gelişme geriliği
- Demir eksikliği anemisi, folat eksikliği, vit-E veya K eksikliği
- Osteoporoz
- Hipokalsemi veya vit-D eksik., sekonder hiperparatiroidizm
- Açıklanamayan transaminaz yüksekliği
- Tekrarlayan fetal kayıp, infertilite
- 1.dereceden yakınlarında çölyak hast.olması
- Birlikte otoimmun hastalık bulunması (tip 1 DM, Sjögren, PBC)
- Down ve Turner send.
- Nörolojik bozukluklar (açıklanamayan periferik nöropati, epilepsi ve ataksi)
- İBS

Serolojik Tanı

- Anti-gliadin antikorlar (AGA)→ IgG ve IgA
- Anti-gliadin antikorların sensitivite ve spesifiteleri %70-80

- Anti-endomysial antikor (EMA) direkt düz kas membranına karşı oluşmuştur
- Testin titresi villüs atrofisinin şiddeti ile korelasyon gösterir
- EMA, ÇH'nın tanısında altın standart olarak kabul edilir
- Sensitivitesi %90, spesifitesi %100

- IgA testi IgG'nin kullanımından daha kolay
- Serolojik testler tanı yüzdesini artırır
- Kuzey İrlanda'da antikor sıklığı (IgA EMA) %1.2

Doku Transglutaminase (tTG)

- Çölyak hastalığının major otoantijenidir
- ELISA testi ile saptanabilir
- Testin titresi villüs atrofisinin şiddeti ile korelasyon gösterir
- Testin duyarlılığı %90'ın üzerinde iken, özgüllüğü daha düşüktür
- Tip 1 DM, kronik karaciğer hastalığında, psöriatik ve romotoid artritte ve de kalp yetmezliğinde pozitiflik saptanabilir
- EMA ve tTG tükrük ve dışkıda da bakılabilir…

Selektif IgA Eksikliği (SIgAE)

- Çölyak hastalığı olanlarda SIgAE normal popülasyona göre daha sık rastlanır
- Sonuçta IgA tabanlı serolojik testlerde pozitiflik saptanamaz
- Bu hastalarda total IgA düzeylerine bakılmalı ve IgG içeren serolojik testler istenmelidir

Seronegatif Çölyak Hastalığı

- Hafif mukozal lezyonu olanlarda gerek EMA ve gerekse de tTG yeterli derecede eksprese edilememelerine bağlı olarak negatiflik (veya düşük titrelerde pozitiflik) saptanabilir
- Serolojik testler (EMA) ÇH'nın sıklığını %20-25 oranında daha az tanımlarlar ("underestimated")
- ASMA ve anti-actin ab'ları ÇH'da pozitif saptanabilir (anti-actin ab'larının titresi villüs hasarının derecesi ile korelasyon gösterir)
- Bu ab'ların rolü?
- Testlerin kombine kullanımının yalnız başına kullanıma göre avantajlı olduğuna dair veri yok…

Testler

	Duyarlılık	Özgüllük	Yorum
Antigliadin IgA Ab	75-90	82-95	Çocuklarda ve diyetin takibinde
Antigliadin IgG Ab	69-85	73-90	Selektif IgA eksikliğinde
Antiretikülin Ab	Düşük	75-95	Diğer serolojik testler yerini aldı
Antiendomysial IgA Ab	90-98	97-100	Klinik pratikte altın standartında
tTG IgA	95-98	95-99	Daha ucuz, EMA' dan daha kolay
Konvansiyonel endoskopi	60	100	
Magnifiye endoskopi	85-95	?	
Kapsül endoskopi	100?	100?	
Radyoloji	Düşük	Düşük	Tanı için gerekli değil

HLA DQ2/DQ8

- **HLA DQ2 çölyak hastalarında %90-95 oranında bulunur** (kalan hastaların çoğunda da **HLA DQ8** bulunur)
- Bununla beraber bu HLA allelleri normal toplumda %40'lar civarında bulunur
- Çölyak hastalığı için aile bireylerinin taranmasında temel role sahiptirler, **bulunmamalarında çölyak hastalığı dışlanır**

Peroral Biyopi

- 1950'lerde ilk olarak kapsülle yapılmaya başlandı
- Bugün endoskopla yapılabilmekte
- Endoskopik olarak duodenal katlantıların gros olarak kaybı
- Normal biyopsi → Çölyak hastalığı yok (ekarte et)
- **Biyopsi tanı için "altın standart"**
- ANCAK → **Mukozal lezyonlar tanısal değil**
- Tanı glutensiz diyete alınan klinik cevap ve mukozal histolojini düzelmesi ile konur
- Bu durum için aylar hatta yıllar gerekebilir !

Biyopsi ve Histoloji

- Desendan duodenumdan (daha distal ince b. yerine) alınan biyopsiler tanı için yeterlidir
- Villöz değişikliklerin yama tarzında olması nedeniyle çok sayıda biyopsi örneği alınmalı
- Histolojik değişiklikler → **Marsh sınıflandırması**

Biyopsi ve Histoloji -2-

- Marsh sınıflandırması
  - Marsh 1
    - Normal villüs yapısı + intraepitelyal lenfositozis (her 100 enterosite >30 lenfosit)
    - İntraepitelyal lenfositozis çölyak için spesifik değil, ayrıca;
      - Tropikal sprue
      - Giardiazis
      - Akut infektif enteropati (eozinofilik gastroenterit)
      - Crohn hastalığı
      - NSAİİ kullanımı
      - Hipogamaglobulinemia
      - İntestinal lenfoma
      - Zollinger-Ellinson sendromu
      - Bakteriyal aşırı çoğalma ve
      - Çeşitli otoimmun hastalıklarda da görülebilir

Biyopsi ve Histoloji -3-

- Marsh sınıflandırması
  - Marsh 2
    - İntraepitelyal lenfositozis + kript hipertrofisi
  - Marsh 3
    - Çölyak hastalarının çoğu (%60) bu gruptadır
    - Villüslerin boyunda ortadan başlayıp şiddetli dereceye varan azalma vardır
- Normal biyopsi altta yatan latent bir çölyak hastalığını asla ekarte ettirmez

Biyopsi ve Histoloji -3-

- Marsh sınıflandırması
  - Marsh 2
    - İntraepitelyal lenfositozis + kript hipertrofisi
  - Marsh 3
    - Çölyak hastalarının çoğu (%60) bu gruptadır
    - Villüslerin boyunda ortadan başlayıp şiddetli dereceye varan azalma vardır
- Normal biyopsi altta yatan latent bir çölyak hastalığını asla ekarte ettirmez

Biyopsi ve Handikapları

- Yeterli biyopsi örneği, biyopsinin fiksasyonu ?
- Deneyimli patolog ?
- Villüs morfolojisinin aşırı yorumlanması ("over-interpretation")
- Hastalığın beklenenden daha hafif olması…
- İmmunosupressif tedavi alma…
- "rectal gluten challenge" test…

Tedavi

- **Gluten [**buğday, arpa, çavdar, laktoz (başlangıçta) (bunları içeren tüm gıdalar **bira!**)] **diyetten tamamen uzaklaştırılmalıdır**
- Sıkı diyet Gİ semptomları, dermatitis herpetiformise ait rashı, kc enzimlerini düzeltebilir, kanser riskini azaltır
- Hastalık semptomlarının şiddeti serolojik testlerle takip edilebilir (glutensiz diyet antikorların titresinde azalmaya neden olur)
- Steatore veya metabolik kemik hast. bulgusu olan hastalar Ca^{++} ve vit-D ilavesi ile agressif olarak tedavi edilmelidir
- Çinko, mağnezyum, çeşitli vitaminler (B kompleks vitaminleri)…

Tedavi

- Serolojik tarama ile saptanan (sessiz) ÇH'da glutensiz diyet uygulaması ?
- Bu olgulardaki glutensiz diyet sistemik komplikasyonları (gelişme geriliği, kilo kaybı veya osteopeni gibi) önler veya düzeltir

Diyete Cevap

- Eğer birkaç hafta içerisinde cevap alınamazsa tanı yeniden değerlendirilmelidir
- Glutenin diyetten tam olarak uzaklaştırıldığından emin olunmalı
- Daha az şiddette hasarlanmış distal mukoza, maksimum olarak hasarlanmış proksimal mukozadan daha hızlı düzelir

İmmunosupressif Tedavi

- Hastalığı kötüleşmesine rağmen glutensiz diyeti tolere edemeyenler
- Ülseratif duodeno-jejunit ile komplike olan ÇH
- Ciddi glutensiz diyete (ve de süt almamasına) rağmen durumu kötüleşen hastalar
- Refrakter sprue

Komplikasyonlar

- İnce barsaklarda striktür ve ülserasyonlar
- **Malign hastalık**
  - Lenfomalar (intestinal ve extra-intestinal)
  - Özofagusun squamöz hücreli karsinomu
  - İnce barsak adenokarsinomu

  Bu komplikasyonların taranması amacıyla ortaya konmuş herhangi bir yaklaşım tarzı yok…

Komplikasyonlar -2-

Refrakter sprue

- Başlangıçta glutensiz diyete cevap, daha sonra diyete uyum göstermesine rağmen relaps
- Endomysial antikor negatif
- Sıklığı %7-8
- Prelenfomatöz bir durum olarak düşünülür
- Olağan dışı komplikasyonlarla (ÇH'nın) birlikte olabilir (intestinal ülserasyon, kollagenöz sprue, mezenterik LN'da kavitasyon gibi …)

Komplikasyonlar -3-

Refrakter sprue

- ÇH'nın genetik, biyolojik ve histolojik özelliklerini taşır
- Duodenal mukozada anti-CD3 ve anti–CD8 antikorlarının gösterilmesi
- İki fenotipe ayrılabilir
  - Tip I (normal İEL)
  - Tip II (immatüre İEL, normal T hücre yokluğu)
- Kortikosteroidler, azatiopurin, siklosporin

Sonuç

- Biyopsi tanı için altın standart…
- **Kesin tanı** sadece diyete cevabın gösterilmesi ile konur
- **EMA** çölyak hastalığı için oldukça spesifik (tTG'den daha fazla)
- Hafif mukozal hasarı olan hastalarda sensitivite daha düşük
- Hem EMA ve hem de tTG için seronegatiflik ve tamamen normal mukozal görünüm olabilir
- HLA DQ 2 veya DQ8 negatifse çölyak hastalığı ekarte edilir
- **Latent** olgularda da diyet öneril(ebil)ir