

Non-Çölyak Gluten Duyarlılığı

Süheyla Ayça GÜLENAY SÜMER¹, Ferda AKBAY HARMANDAR², Seyit UYAR¹, Ayhan Hilmi ÇEKİN²

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi; ¹İç Hastalıkları Kliniği, ²Gastroenteroloji Kliniği, Antalya

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), gluten ve ilgili tahıl proteinlerinin alımı sonrası ortaya çıkan otoimmün bir enteropatidir. İnflamatuvar cevap sonrasında ince barsakta villus atrofi, kript hiperplazisi ve lenfositik infiltrasyon oluşmaktadır. Beslenme ile gluten proteinlerinin alımı sonrasında klinik ve histolojik ilerleme görülmektedir (1). ÇH, insan lökosit antijen (Human leucocyte antigen=HLA) II (%40) genine spesifik multigenik bir hastalıktır. Primer olarak HLA-DQ2 ve HLA DQ-8 birliğinde söz konusudur. HLA DQ-2 ve 8, ÇH için duyarlı olan, ince barsaktaki gluten spesifik T hücrelerine spesifik immünogenik gluten peptidlerin ortaya çıkmasında rol alır. ÇH'daki en önemli antikor cevapları; 1) Gluten proteinleri 2) Deamine gluten dizileri 3) Transglutaminaz 2 (TG-2) enzim otoantijenleridir (2). Bu antikorlar arasında anti TG-2 immünglobulin (Ig) A antikoru, ÇH için en duyarlı ve en özgül antikor olarak bulunmuştur.

Gluten duyarlılığı (GD) ilk olarak 1980 yılında tanımlanmış olup, ÇH bulgularından biri olarak bilinir. Ancak GD tanımı sadece ÇH için değil, aynı zamanda buğday alerjisi (BA) ve non-çölyak gluten duyarlılığı (NÇGD)'ni de kapsar. NÇGD son zamanlarda tekrar gündeme gelen, ÇH ve BA olmayan olgularda, gluten içeren gıdaların alımı ile ilişkili intestinal ve ekstraintestinal semptomların ortaya çıkması ile karakterize bir tablodur (3). Sapone ve ark. 2010 yılında GD'nin klinik ve tanısal özelliklerini tanımladığı yazı sonrası, GD'nin bir gluten ilişkili hastalıklar spektrumunda yer aldığını destekleyen pek çok yayın yapılmıştır (4). Buna rağmen GD'nin epidemiyoloji, patofizyoloji, klinik ve tedavi ile ilgili bilinmeyen pek çok yönü bulunmaktadır.

Gluten ilişkili hastalıkların sınıflandırılması ve yeni tanımlamalara yönelik konsensüs oluşturmak üzere 2011'de Londra'da toplanılmış ve tanısal algoritmeler oluşturulmuştur (5). Daha sonrasında 2012'de Münih'de 2. bir toplantı düzenlenmiştir. Gluten içeren gıdaların alımı ile ilişkili tüm tabloların "Gluten ilişkili hastalıklar" başlığı altında toplanması genel bir karar olarak çıkmıştır. ÇH, gluten alımı ile ortaya çıkan, anti doku transglutaminaz 2 (anti-tTG-2) ve endomisyum antikor'a (EMA) karşı otoantikorların spesifik olduğu kronik immün aracılı ince barsak enteropatisidir. BA buğday proteinlerine karşı immünolojik bir reaksiyondur. BA patogeneğinde buğday spesifik Ig E antikorları esas rolü oynamaktadır. NÇGD, çölyak spesifik antikorların ve klasik çölyak villus atrofisinin ve HLA değişikliğinin olmaması durumunda, gluten alımı ile semptomların ortaya çıktığı tablodur (3). ÇH, BA ve NÇGD ile ilgili bildirilen semptomlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Genel popülasyondaki NÇGD prevalansı hala net değildir, bunun nedeni de çoğu hastanın kendi kendine tanı koyarak, tıbbi öneri ve konsültasyon olmaksızın glutensiz diyet başlamış olmasıdır (3). Daha çok bayanlarda ve ileri yaşta görülür (6). NÇGD'nin klasik prezentasyonu irritabl barsak sendromu semptomları benzeridir. Karın ağrısı, şişkinlik, barsak alışkanlığında değişiklik (diyare veya kabız), baş ağrısı, bulantı, eklem ve kas ağrıları, dermatit, depresyon ve anemi gibi sistemik tabloları kapsar (4). Son dekadda yapılan birçok çalışma, NÇGD ile nöropsikiyatrik hastalıkların ilişkili olduğunu savunmaktadır. Şizofreni ve serebellar ataksi gibi daha ciddi nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarla birlikte olduğu iddia edilmektedir (7,8).

Tablo 1. Çölyak hastalığı, buğday alerjisi veya non-çölyak gluten duyarlılığı ile ilişkili olduğu bildirilen bazı semptomlar

	Çölyak Hastalığı	Buğday Alerjisi	Non-Çölyak Gluten Duyarlılığı
Gastrointestinal	Karın ağrısı İshal Kabızlık	Karın ağrısı Kusma İshal	Karın ağrısı İshal Kabızlık Bulantı Kusma
Nörolojik/psikiyatrik	Baş ağrısı Myalji Bilinç bulanıklığı El ve ayaklarda uyuşukluk Yorgunluk Ataksi	Baş ağrısı Baş dönmesi	Baş ağrısı Myalji Bilinç bulanıklığı El ve ayaklarda uyuşukluk Yorgunluk Diğer
Diğer	Dermatitis herpetiformis Kilo kaybı	Egzema Astım Rinit Bulantı Kaşıntı	Döküntü Bulantı Kilo kaybı

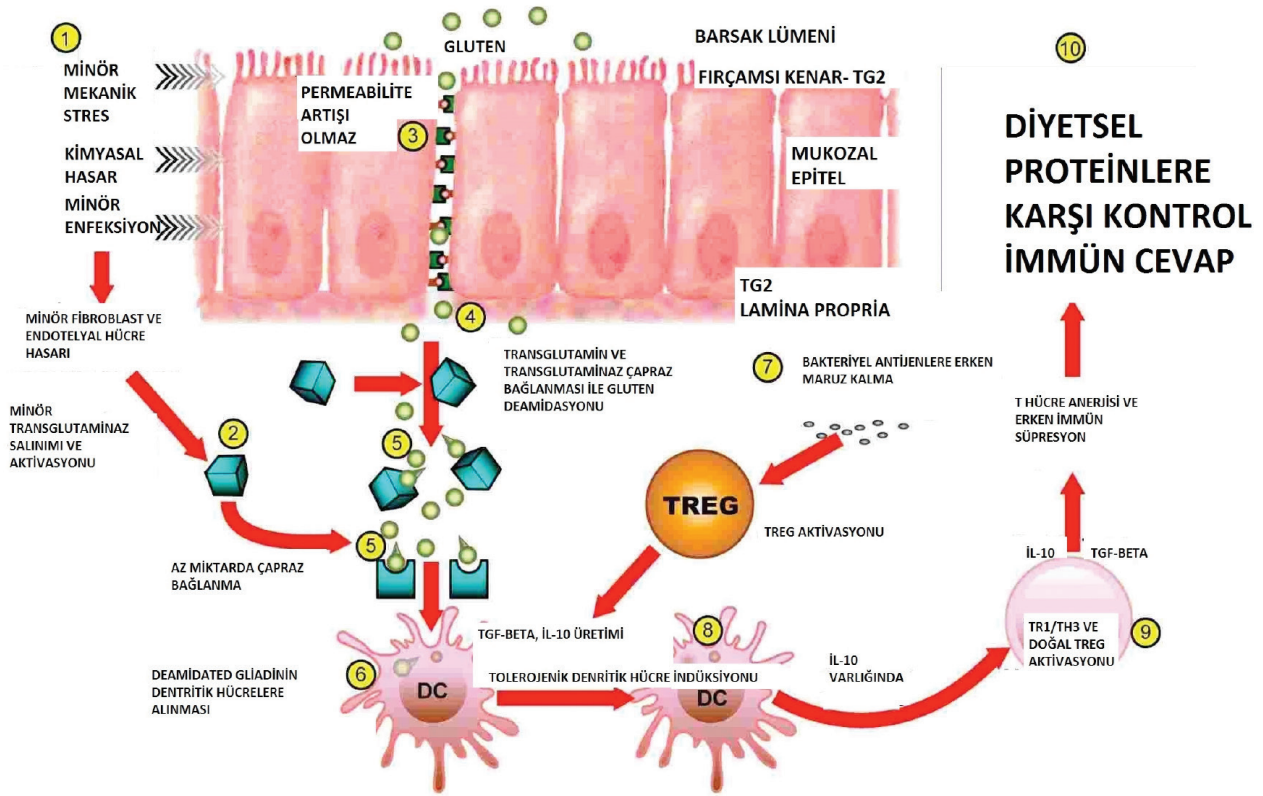
Londra kriterlerine göre; NÇGD tanımı, buğdaya karşı negatif immünoallerjik testlerin, negatif ÇH serolojisinin (anti-EMA ve anti-tTG) olması ve normal duodenal histopatoloji varlığı ve glutensiz diyet başlanması ile şikayetlerin gerilemesi şeklinde raporlanmıştır (1,5). Gluten içerikli diyetle tekrar başlanması ile semptomların tekrarlaması da kriterlere eklenmiştir (9).

PATOGENEZ

Non-çölyak gluten duyarlılığı (NÇGD) patofizyolojisi inceleme altındadır. ÇH patofizyolojisinde buğday, arpa ve çavdar da bulunan; glutamin ve prolinden zengin bir depo proteini olan gluten rol oynar. Glutenin gastrointestinal sistemde sindirimi ile birçok immünojenik peptid açığa çıkar. ÇH'nda glutene karşı oluşan immün cevap lamina propria ve epitelyal kısmın kronik inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu ile karakterize inflamatuvar reaksiyona neden olur. Bu da progresif yapısal değişikliklere yol açar. Prolin ve glutaminden zengin immünojenik peptidler mukozal immün sistemdeki hem innate hem de adaptif immün cevapla karakterize kronik immün cevabı tetikler. Adaptif immün cevapta glutenden derive olan peptidler taşıyan gluten reaktif CD4+ T hücreler rol oynar ve bu hücreler proinflamatuvar sitokinleri salgılar. Gluten peptidlerindeki glutamin kalıntıları deamidasyona uğrar ve negatif yüklü glutamik asit kalıntıları oluşur. Bu peptidler HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 moleküllerine yüksek afinite

ile bağlanarak gluten reaktif CD4+ T lenfositleri uyarak interferon gama ve diğer sitokinlerin salınımına neden olur. Bu da inflamasyon kaskadını aktifleyerek metalloproteinazlar ve diğer destrüktif mediatörlerin salınımı ile villüs hasarı ve kript hiperplazisine yol açar. Gluten derivesi peptidler aynı zamanda innate cevabı aktive eder. Bu cevap enterositlerde interlökin 15'in artmış ekspresyonu ile karakterizedir, bu da naturel killer (NK) markerı (NK62D) eksprese eden intraepitelyal lenfositleri uyarır, daha sonra bu hücreler yüzeyde stress molekülü (MICA) eksprese eden enterositleri tanıyıp öldürmeye başlar. Ek olarak innate cevap dentritik hücrelerin aktivasyonuna neden olur ki bu da adaptif cevabı etkiler. ÇH'da gluten sensitivitesinin ve otoimmünitenin gelişim zamanı bilinmemektedir. Adaptif ve innate immün cevap arasındaki ilişkiler ÇH gelişiminde rol oynamaktadır (10). ÇH ve gluten duyarlılığı ile ilgili patogeneze tasvirleri Şekil 1-3'de gösterilmiştir.

Sapone ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ÇH olguları ile karşılaştırıldığında, NÇGD olgularında normal intestinal permeabilite, claudin-1 ve ZO-1 ekspresyonu gösterilmiş olup, belirgin yüksek claudin-4 ekspresyonu gösterilmiştir. Aynı NÇGD olgularında, kontrol ve ÇH olgularıyla karşılaştırıldığında relatif olarak, claudin-4 up regülasyonu, toll-like reseptör 2 ekspresyonunda artış ve T regülatör hücre markerı FoxP3'te belirgin azalma ile birliktelik göstermiştir. Bu



Şekil 1. Diyetel proteinlere karşı selüler ve moleküler immüntolerans indüksiyonu (Normal barsak cevabı)

(Copyright Aristo Vojdani; immunoessences Lab., Inc. 2007 This diagram available: www.glutensensitivity.net/vojdaniidiagrams.htm)

değişiklikler, NÇGD olgularında, adaptif immun cevapta değişiklik olmaksızın intestinal innate immun sistem üzerinde önemli rol oynamaktadır. ÇH olgularında innate ve adaptif immun cevap kombinasyonu görülmektedir. NÇGD olgularında sadece interferon (IFN) γ seviyelerinde artış ve intraepitelyal CD3(+) T hücrelerinde artış gösterilmiştir (3) (gluten challenge ile). Bu bulgular NÇGD patogenezinde adaptif bir komponentin de rolü olma ihtimalini açığa çıkarmıştır.

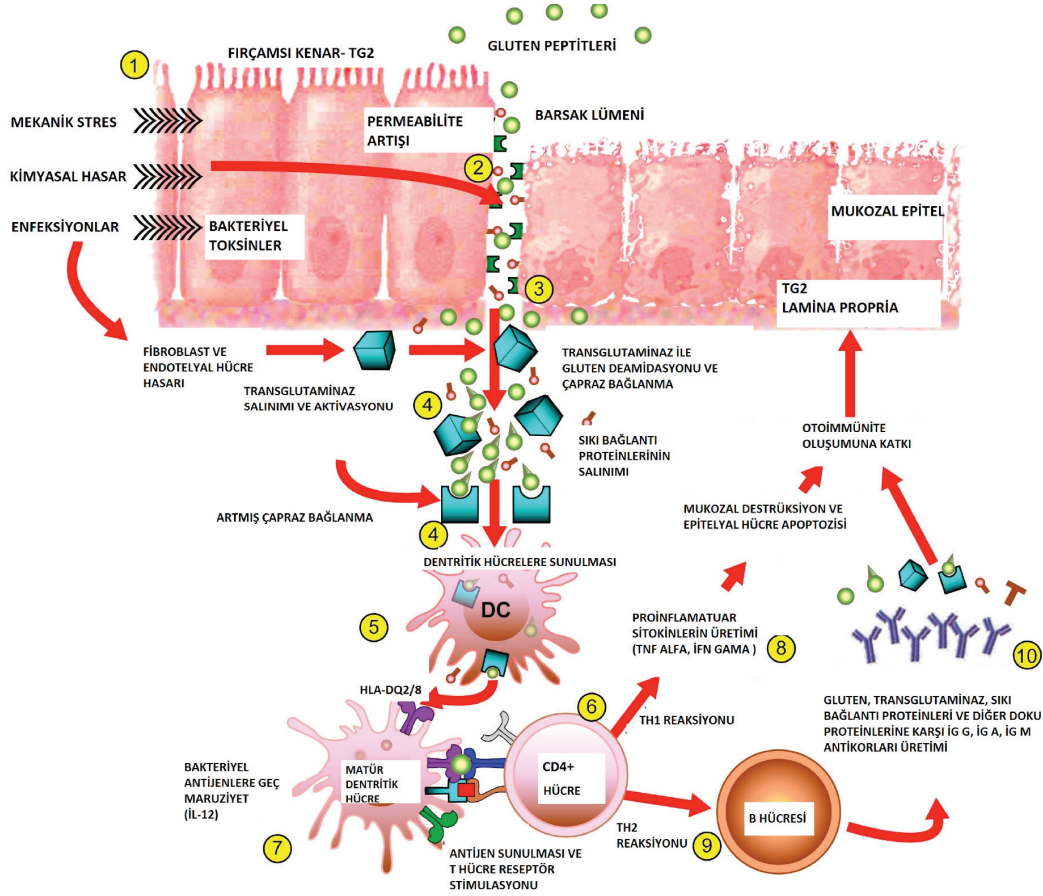
Non-çölyak gluten duyarlılığı (NÇGD) ne sıklıkla görülür? Bu

oran, bazı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre %0.5-6 olarak bildirilmiştir. NÇGD'nın diğer spesifik klinik tablolarla birlikteliğine yönelik özellikle de irritabl barsak sendromu (İBS) ile birlikteliğine dair kanıta dayalı veriler bulunmaktadır (3-11). Otizm ve şizofreni ile birlikteliğine dair daha güçlü verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

ÇH'da 40 yıl önce neredeysek, NÇGD'de de şu anda oradayız. Yıllara göre NÇGD ve ÇH bildirimleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

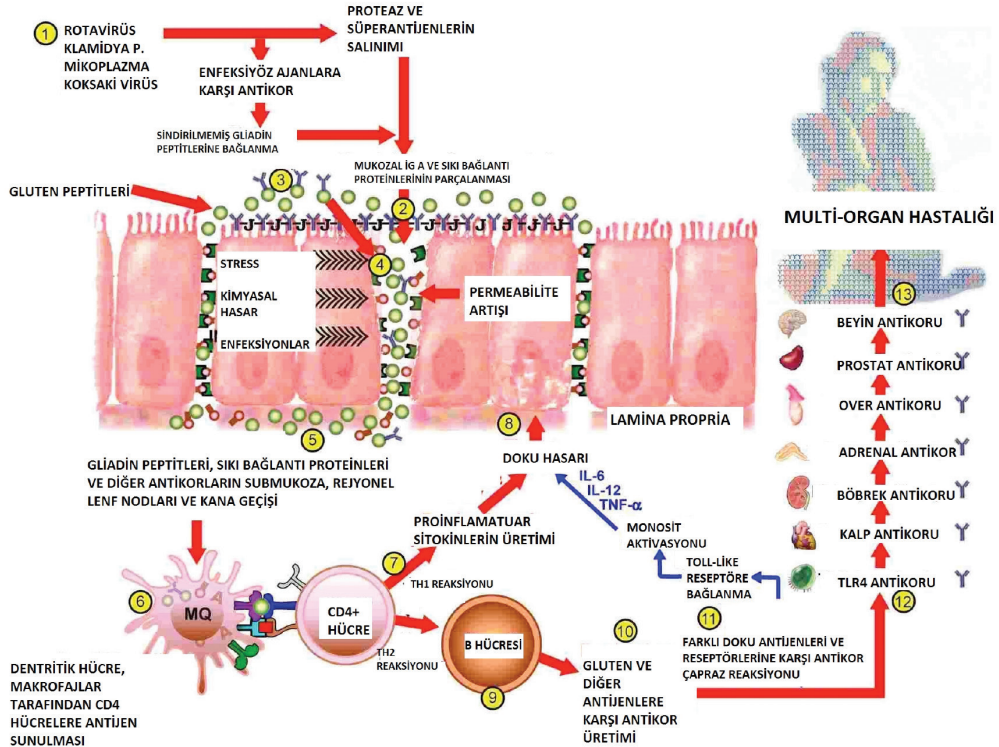
Tablo 2. Yıllara göre non-çölyak gluten duyarlılığı ve çölyak hastalığı bildirimleri (3)

Zaman Aralığı	Çölyak Hastalığı	Non-Çölyak Gluten Duyarlılığı	Non-Çölyak Gluten Duyarlılığı/Çölyak Hastalığı Oranı
1950-1970	2632	6	1:438
1971-1990	4915	118	1:43
1991-2010	9498	733	1:13
2011-2013	2014	188	1:10



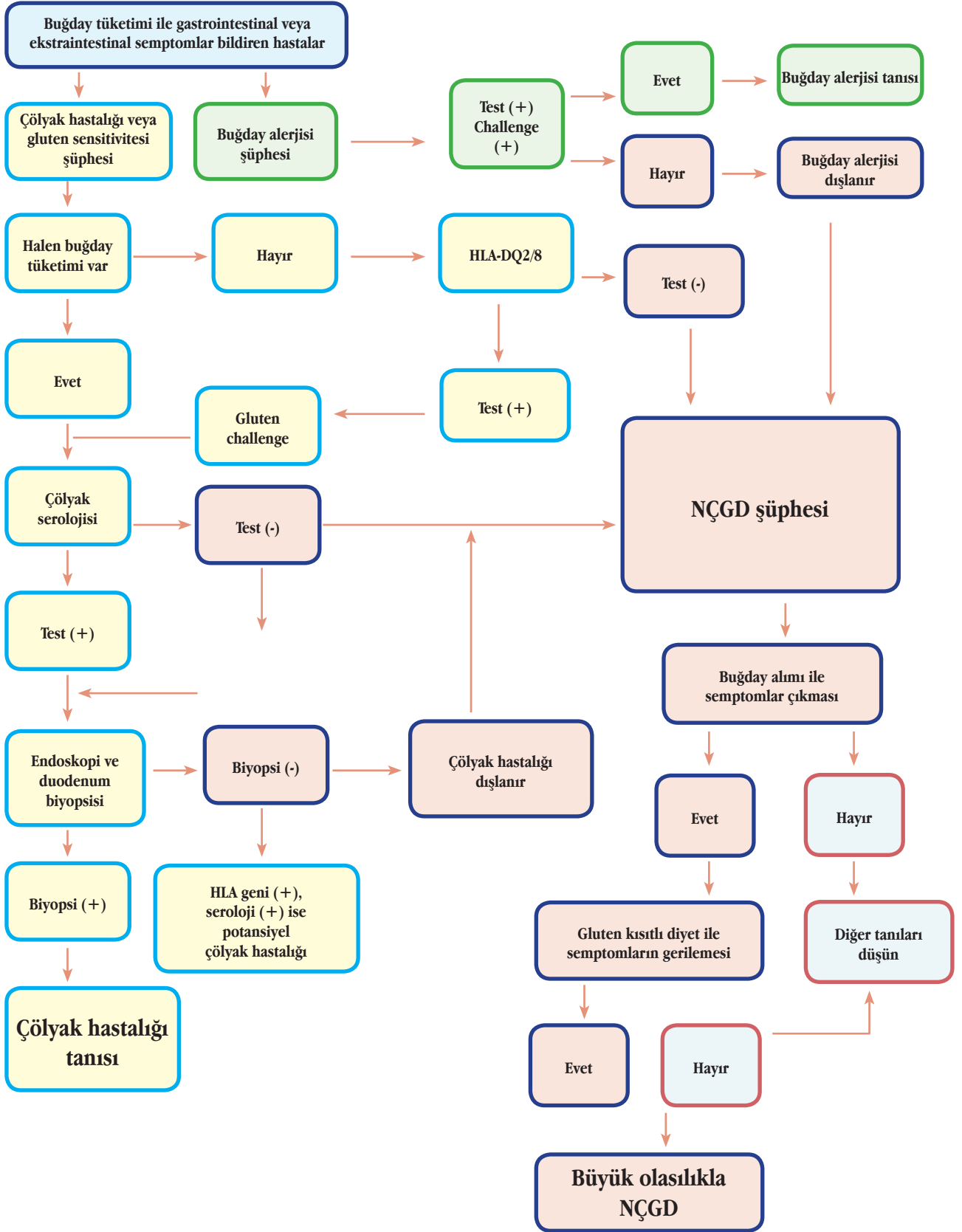
Şekil 2. HLA-DQ2/8 (+) bireylerde ÇH gelişiminde rol alan faktörler

(Copyright Aristo Vojdani; immunoessences Lab, Inc. 2007 This diagram available: www.glutensensitivity.net/vojdanidiagrams.htm)



Şekil 3. Gluten intoleransı altında yatan immünolojik mekanizmaların tasviri

(Copyright Aristo Vojdani; immunoessences Lab, Inc. 2007 This diagram available: www.glutensensitivity.net/vojdanidiagrams.htm)



NÇGD: Non-çölyak gluten duyarlılığı

TANI

Non-çölyak gluten duyarlılığı (NÇGD) tanısında kullanılacak objektif tanı kriterlerinin halen net olarak belirlenememesi ve spesifik biyomarker olmaması nedeniyle halen yoğun çalışmalar yapılmaktadır. NÇGD semptomları gastroözofageal reflü hastalığı ya da inflamatuvar barsak hastalığı semptomlarına benzerdir. Bunlar arasında retrosternal yanma, karın ağrısı, şişkinlik, ishal, kabızlık, dışkılama alışkanlığında değişiklik gibi gastrointestinal semptomların yanında baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, yorgunluk, el ve ayaklarda karıncalanma ya da keçeleşme hissi, egzema, döküntü, anksiyete gibi ekstrasintestinal semptomlar da bulunur.

Non-çölyak gluten duyarlılığı (NÇGD) halen bir ekartasyon tanısı olmamakla birlikte tanı için ÇH ya da BA için yapılan testler negatif olmalı, semptomlar gluten tüketimi ile ortaya çıkmalı ve gluten kısıtlı diyet ile iyileşme gözlenmelidir. NÇGD tanısı için bireylerde EMA ve anti-tTG antikorları negatif olmalıdır ve ince barsak biyopsisinde mukoza değişikliği olmamalı ya da Marsch 0/1 düzeyinde olmalıdır (12).

Ayrıca BA ekartasyonu için spesifik Ig E testi ve Prick testi de yapılmış olmalıdır (13).

Picarelli ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada gluten ilişkili semptomlarla prezente olan; ancak duodenal biyopsi ve seroloji sonuçları ÇH için diagnostik olmayan 3 hastanın duodenal biyopsi organ kültüründe çölyak antikorları pozitif bulunmuştur. 3 hastanın da gluten içeren diyet altında gluten ilişkili semptomları olmasına rağmen duodenum biyopsilerinde Marsch sınıf 1 değişiklikler (100 enterosit başına 40'ın üzerinde intraepitelyal lenfosit varlığı, villüs atrofi yok) olmasına rağmen iki hastanın organ kültüründe EMA Ig A ve anti-TG Ig A pozitif bulunmuş, diğer hastanın organ kültüründe ise anti-TG Ig A pozitifken, EMA şüpheli sonuç vermiştir. Bu çalışma ÇH ile NÇGD ayırıcı tanısında duodenal bi-

yopsi kültürünün kullanılabileceğini göstermesi bakımından önemlidir (14).

Non-çölyak gluten duyarlılığı (NÇGD)'na yönelik spesifik bir biyomarker belirlenmemiştir. NÇGD olanlarda antigliadin antikor Ig G prevalansı yüksek titrede bulunmuş (%56.4) olup, bu değer yine de ÇH olanlardan düşüktür (%81.2). Diğer taraftan antigliadin antikor (AGA) Ig A prevalansı NÇGD hastalarında oldukça düşük bulunmuştur (%7.7). ÇH için en iyi belirteçler olan deaminated gliadin peptide (DGP) Ig G, tTG A Ig A ve EMA Ig A antikorları, NÇGD hastalarında her zaman negatiftir, sadece DGP Ig G çok düşük titrede pozitif saptanabilir (12). ÇH predispozanları olan HLA-DQ2 ve DQ8 genotipleri, NÇGD hastalarında %50 oranında bulunmuş olup, ÇH olgularından daha düşük (%95), genel popülasyondan biraz yüksektir (%30) (5). NÇGH olgularının ince barsak biyopsilerinde normal veya hafif inflame mukoza görülürken, tüm ÇH olgularında kript hiperplazisi ile birlikte parsiyel veya subtotal villüs atrofi gösterilmiştir. Gluten ilişkili hastalıkları ile ilgili karşılaştırmalar Tablo 3'te özetlenmiştir.

TEDAVİ

Gluten kısıtlı diyet şu an NÇGD için önerilen tek tedavidir. Gluten tüketimi semptomları arttırmasına ve gluten kısıtlı diyet ile semptomlarda belirgin gerileme olmasına rağmen şu ana dek tedavi edilmeyen NÇGD vakalarında majör bir komplikasyon bildirilmemiştir (1). NÇGD'nda gözlenen patofizyolojik değişiklikler daha iyi tanımlanana dek gluten kısıtlı diyet tek tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (15).

SONUÇ

Günümüzde NÇGD da dahil olmak üzere gluten ilişkili hastalıkların prevalansı artmaktadır. NÇGD'nın kısa bir geçmişi olmasına rağmen morbidite sebeplerinden biri olarak gösterilmesiyle birlikte araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Pre-

Tablo 3. Gluten ilişkili hastalıkların karşılaştırılması (15)

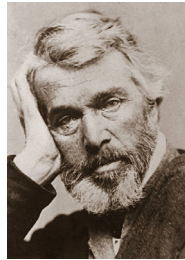
	Çölyak Hastalığı	Non-Çölyak Gluten Duyarlılığı	Buğday Alerjisi
Semptomların başlangıç zamanı	Haftalar yıllar içinde	Saatler günler içinde	Dakikalar saatler içinde
Patofizyoloji	Otoimmün	İmmün aracılı	Alerjik
En iyi başlangıç testi	tTG serolojisi	Diğer tanıların dışlanması	Deri prick testi
En iyi doğrulayıcı test	İnce barsak biyopsisi	Hiçbiri	Gluten challenge testi

valansının belirlenmesi, tanısal testlerin, biyomarkerların geliştirilmesi, etiolojisinin aydınlatılması ve tedavi edilmeyen vakalarda uzun dönem komplikasyonların belirlenmesi gibi daha araştırılacak bir çok yönü bulunmaktadır. Sonuç olarak

yıllarca inatçı semptomlardan muzdarip olan hastaların basit diyet önerileri ile kür edilebilir olması ve günümüzde gluten kısıtlı ürünlere ulaşmadaki artan kolaylık hastalığın tanınmasının önemini arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJ, Bouma G. Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? J Gastrointest Liver Dis 2013;22:435-40.
2. Lundin KE, Alaedini A. Non-celiac gluten sensitivity. Gastrointest Endoscopy Clin N Am 2012;22:723-34.
3. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, et al. Non-celiac gluten sensitivity: The new frontier of gluten related disorders. Nutrients 2013;5:3839-53.
4. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: Gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. Int Arch Allergy Immunol 2010;152:75-80.
5. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. BMC Med 2012;10:13.
6. Di Giacomo DV, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: Results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010. Scand J Gastroenterol. 2013;48:921-5.
7. Ford RP. The gluten syndrome: a neurological disease. Med Hypotheses 2009;73:438-40.
8. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, et al. Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent onset psychosis and multi-episode schizophrenia. Biol Psychiatry 2010;68:100-4.
9. Volta U, De Georgio R. New understanding of gluten sensitivity. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012;9:295-9.
10. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology 2006;131:1981-2002.
11. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: A double-blind randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2011;106:508-14.
12. Volta U, Tovoli F, Cicola R, et al. Serological tests in gluten sensitivity (non celiac gluten intolerance). J Clin Gastroenterol 2012;46:680-5.
13. Inonata N. Wheat allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:238-43.
14. Borghini R, Donato G, Di Tola M, et al. Mutatis mutandis: Are we diagnosing too many people with non-celiac gluten sensitivity? Multiple case report. Turk J Gastroenterol 2014;25:319-22.
15. Leonard MM, Vasagar B. US perspective on gluten-related diseases. Clin Exp Gastroenterol 2014;7:25-37. eCollection 2014. Review



THOMAS CARLYLE
(1795-1881)

En büyük yanlış, yanlışların farkında olmamaktır.