

Çölyak Dışı Gluten Duyarlılığı

Fatih ERMİŞ¹, Alper KOÇ²

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce

GİRİŞ

Gluten buğday, arpa ve çavdarda bulunan suda çözünen bir proteindir. Gluten ile ilişkili hastalıklar çölyak hastalığı (ÇH), çölyak dışı gluten duyarlılığı (ÇDGD), dermatitis herpetiformis ve gluten ataksisidir (1). Son birkaç dekattır tanımlanan ÇDGD klinik olarak ÇH'na benzeyen ancak serolojik ve histolojik olarak ÇH tanı kriterlerini karşılamayan klinik bir durumdur. İlk olarak 1980'lerde bildirilen hastalığın tanınması ve yaygınlığı giderek artmıştır (2). Özellikle son birkaç yıldır ÇDGD ile ilgili bildirimler yayınlanmıştır. Buna rağmen epidemiyoloji, patoloji ve klinik ile ilgili belirsizlikler devam etmektedir. İnsidansı net olarak bilinmemekle birlikte ÇH'dan daha yaygın olduğu düşünülmektedir (3,4). ÇDGD için literatürde, gluten sensitivitesi ve gluten intoleransı isimleri de kullanılmaktadır (5). Hastalığın ayırıcı tanısında irritable bağırsak sendromu (İBS) ve gluten ile ilişkili hastalıklar yer alır. Aşağıdaki tabloda gluten ile ilişkili hastalıkların sınıflandırılması yapılmıştır (Tablo 1).

KLİNİK ve TANIM

ÇDGD için bilinen bir mekanizma olmadığı gibi kabul görmüş tanı kriterleri de yoktur (6). ÇDGD'nda diyare, şişkinlik, abdominal huzursuzluk veya ağrı gibi gastrointestinal yakınmalar görülebileceği gibi baş ağrısı, halsizlik, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, ataksi ve tekrarlayan oral ülserler gibi ekstraintestinal bulgular da görülebilir (7). ÇDGD gastrointestinal yakınmalarla İBS ile benzerlik gösterirken, glu-

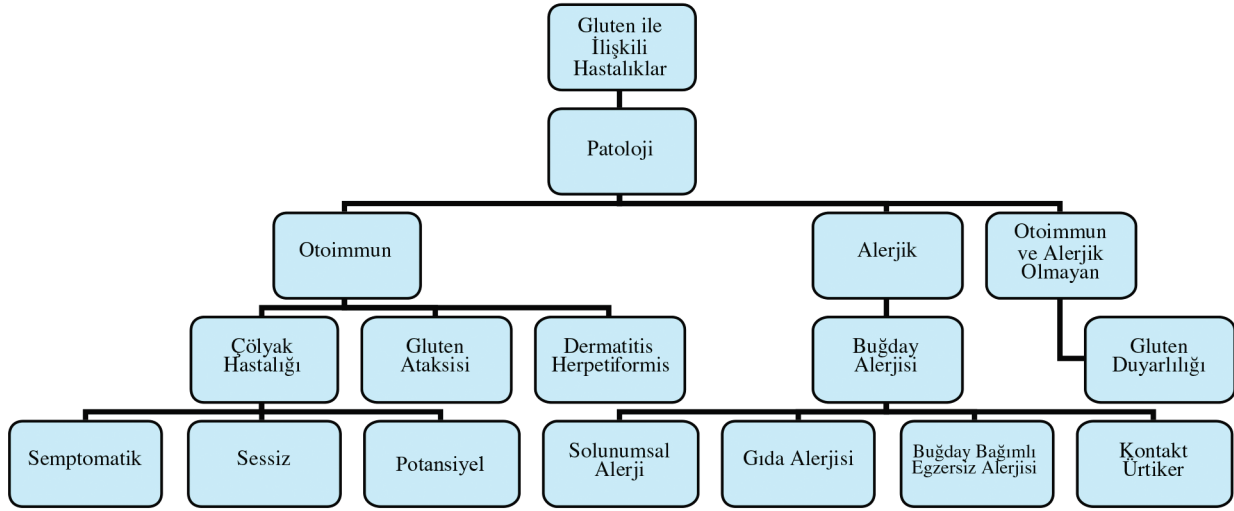
tensiz diyeteye yanıt alınmasıyla ÇH'na benzer. Hem ÇH hem de İBS ile benzerlik gösteren ÇDGD hastalarının bir kısmının henüz ayırıcı tanısı yapılmamıştır. ÇH ve buğday alerjisinin dışlandığı hastalarda gluten içeren gıdaların alınmasıyla intestinal ve ekstraintestinal semptomların oluşması ve bu gıdaların diyetten çıkarıldıktan sonra semptomların gerilemesiyle ÇDGD tanısı konulabilir (4).

ÇÖLYAK HASTALIĞI GENEL BİLGİ

Kronik malabsorbsiyonun en sık sebeplerinden biri olan ÇH genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde gluten maruziyeti ile gelişen ince barsağın emilim bozukluğudur. Çocukluk ve erişkin dönemlerini etkileyen bu hastalık her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Prevalansı %1 olarak tahmin edilmektedir. En sık semptomlar karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı ve kronik ishaldir. ÇH normal popülasyona kıyasla artmış mortalite riskine sahiptir ve tip 1 diyabet, lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkilidir. Buna karşılık ÇDGD, ince bağırsak kanser riski artışı, otoimmün hastalık riski artışı ve malabsorbsiyon ile ilişkili değildir (7,8).

SEROLOJİ

ÇH taramasında zaman içerisinde immünglobulin (Ig) A ve Ig G orijinli anti gliadin antikorları (AGA), anti endomisyum antikorları (EMA) ve anti doku transglutaminaz (TTG) antikorları kullanılmıştır. Günümüzde 2 yaş üzerinde tarama



Tablo 1. Gluten ile ilişkili hastalıkların sınıflandırılması (1)

amaçlı IgA TTG antikorunu bakılması, Ig A eksikliği varsa Ig G temelli deamide gliadin peptid (DGP) ve Ig G TTG bakılması, seroloji negatif olsa bile ÇH şüphesi yüksekse ince bağırsak biyopsisi önerilmektedir. ÇH biyopsi bulguları villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışıdır (8).

Antikor pozitif olup histolojik olarak ÇH kriterlerini karşılamayan hastalar potansiyel ÇH olarak adlandırılır. Semptomları olup antikor negatif olan, histolojik olarak ÇH tanı kriterlerini taşımayan ve glutensiz diyetle yanıt alınan hastalar ÇDGD için adaydırlar. ÇDGD için henüz tanımlanmış bir belirteç yoktur. ÇDGD hastalarında değişken derecede AGA pozitifliği olabilir (9). Ayrıca daha düşük oranlarda Ig G ve Ig A temelli DGP pozitifliği izlenebilir. İnce bağırsak biyopsisinde intraepitelyal lenfosit artışı, intestinal villuslarda artmış Ig A birikimleri, mikrovillus yapısında değişiklikler ve gliadine karşı artmış antikor sekresyonu görülür (10).

GENETİK

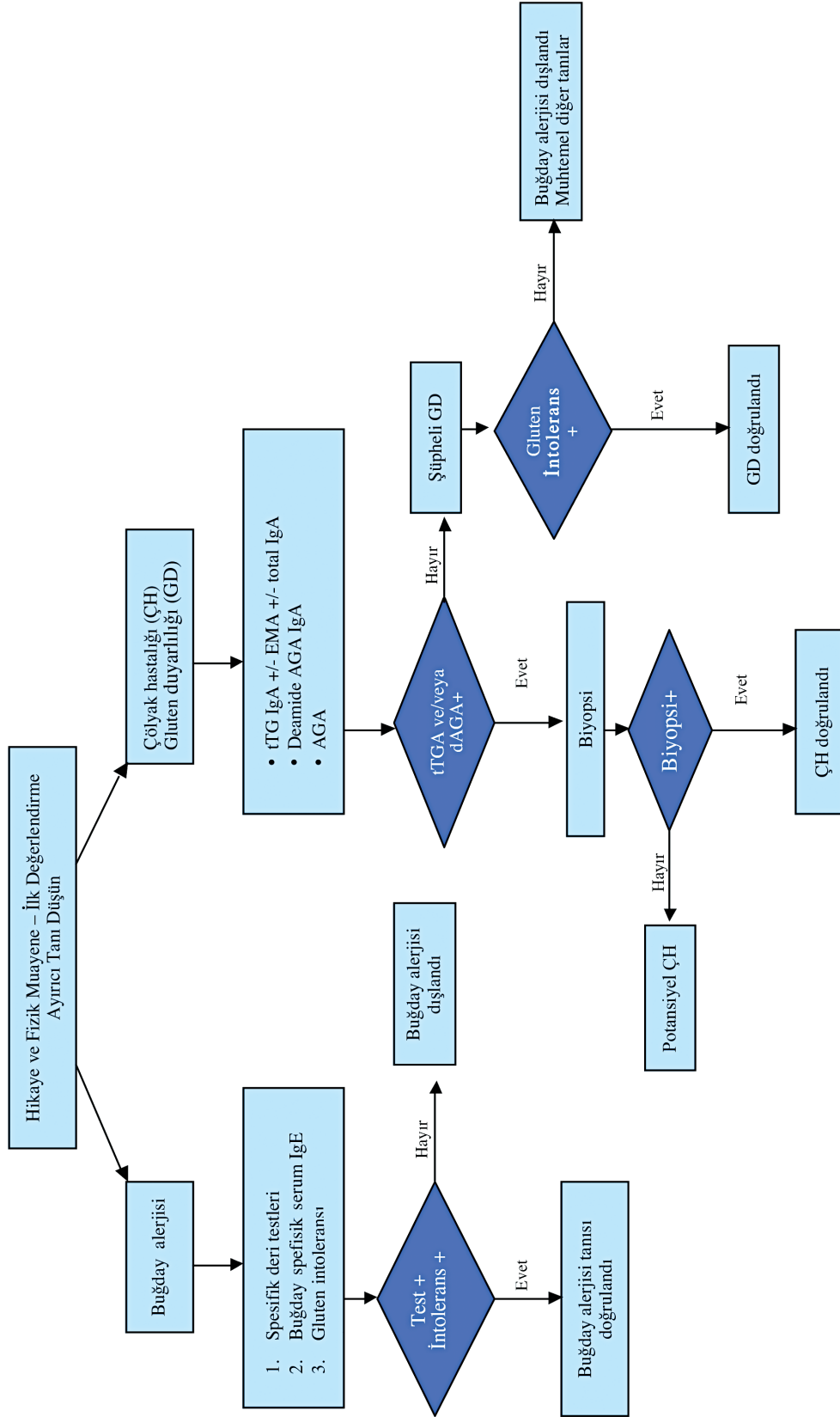
ÇH'nin tanımında da yer alan genetik yatkınlık hastalığın oluşumunda anahtar rol oynamaktadır. ÇDGD ve ÇH genetik yatkınlık açısından benzerlik gösterirler. İnsan lökosit antijeni (HLA) Sınıf II genleri olan *HLA-DQ2* veya *HLA-DQ8* ÇH'larının %95-100'ünde pozitifdir. Bu lökosit antijenlerinin pozitifliği normal popülasyonda %30, ÇDGD'da %50 civarında bulunur (1,7). Tipik semptomları olan, biyopsi ve seroloji olarak ÇH'nı karşılamayan hastalarda *HLA-DQ2* ve *HLA-DQ8* genlerinin varlığı ÇDGD'nin varlığını destekler (4).

TANI

Gluten maruziyetiyle tipik semptomları olan, anti EMA ve anti TTG negatif hastalarda uygun şekilde alınmış biyopsilerde ince bağırsak mukozal yapısının normal olması ÇDGD'nı akla getirmelidir. ÇH'nın dışlanabilmesi için mutlaka Ig A eksikliğinin varlığı araştırılmalıdır. Ig A eksikliği genel popülasyonun en sık görülen immün yetmezliğidir ve ÇH'da sıklığı artmıştır. Buğday alerjisine yönelik olarak cilt testi ve Ig E ölçümleri yapılmalıdır. ÇH ve buğday alerjisi dışlanmış hastalarda gluten maruziyeti ile semptomların gelişmesi ve glutensiz diyetle yanıt alınmasıyla ÇDGD tanısı konulabilir. Gluten ile ilişkili hastalıkların tanı algoritması aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2).

İMMÜNOLOJİ

Buğday alerjisi cilt, solunum ve gastrointestinal sistemin etkilendiği Ig E'nin patogeneizde yer aldığı alerjik bir reaksiyondur. ÇH, gluten ataksisi ve dermatitis herpetiformis glutene karşı edinsel immün sistemin aşırı duyarlılığı sonucu oluşur. ÇH'dan farklı olarak ÇDGD edinsel olmayan doğuştan sahip olunan immün yanıtla glutene cevap verilen ve ince bağırsak mukozal bariyerinin korunduğu klinik bir durumdur. Adaptif immün belirteçlerden olan (interlökin (IL)-6 ve IL-21 ÇH'da artmışken ÇDGD'nda normal seviyelerde saptanmıştır. Edinsel olmayan, doğuştan sahip olunan immün belirteçlerden olan Toll-like reseptörler ise ÇDGD'nda artmışken ÇH'nda normal seviyelerdedir (9).



Tablo 2. Gluten ile ilişkili hastalıkların ayrıncı tanısı (1)

Özetle ÇDGD gluten ile ilişkili hastalıklardan olup, genetik ve klinik olarak ÇH'na benzerlikler gösterebilen ancak histolojik ve serolojik olarak ÇH'dan ayrılan bir klinik durumdur. Tipik semptomları olan, EMA ve TTG antikörleri negatif olan ve histolojik olarak ince bağırsak mukoza yapısının normal sap-

tandığı hastalarda glutensiz diyetle semptomlarda iyileşme sağlanıyorsa ÇDGD düşünülmelidir. ÇH'nda görülen lenfoma riski artışı, otoimmün hastalık riski artışı ve malabsorbsiyon ile ilişkili olmadığından ÇDGD'nın ayırıcı tanısının iyi yapılması gerektiğinin düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med 2012; 7:10-3.
2. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, et al. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. Gastroenterology 1980; 79:801-6.
3. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. Nutrients 2013; 26:3839-53.
4. Volta U, Tovoli F, Cicola R et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance) . J Clin Gastroenterol 2012; 46:680-5.
5. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut 2013; 62:43-52.
6. Molina-Infante J, Santolaria S, Montoro M, et al. Non-celiac gluten sensitivity: A critical review of current evidence. Gastroenterol Hepatol 2014; 37:362-71.
7. Boettcher E, Crowe SE. Dietary proteins and functional gastrointestinal disorders. Am J Gastroenterol 2013; 108:728-36.
8. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013; 108:656-76.
9. 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.
10. Salmi TT, Collin P, Järvinen O, et al. Immunoglobulin A autoantibodies against transglutaminase 2 in the small intestinal mucosa predict forthcoming celiac disease. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24:541-52.



JOHANN WOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)

İnsanın en büyük hatası şudur; kendini olduğundan büyük görmek ya da kendine hak ettiğinden az değer vermek.