

Çölyak Hastalığı: Kapadokyalı Aretaeus'dan Günümüze, Bir Hastalığın (D)evrimi

Dilara AKBULUT, Arzu ENSARİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Çağlar önce insan göçebe bir avcı olarak hayatını sürdürüyordu. Günlük menüsü meyve, yemiş ve şanslı günlerinde et içeriyordu. Ne var ki sonunda yerleşik düzene geçerek toprağı işlemeyi öğrenen insan, Neolitik çağda tarım devrimini gerçekleştirdi ve daha önce karşılaşmadığı besin antijenleri ile karşı karşıya geldi. Tümüyle yeni olan bu antijenler, inek, keçi ve eşek sütünden, yetiştirilen ekinlerden elde edilen tahıllara kadar geniş bir yelpazedeki yabancı proteinleri içermekteydi ve bu proteinlere adapte olamayan bireylerde besin intoleransı görülmeye başlandı.

Orta Doğu'da "bereketli hilal" olarak isimlendirilen ve Mısır'da Nil nehrinden günümüz Irak, Suriye, Lübnan ülkeleri ile Doğu Anadolu'ya kadar uzanan bölge, buğday ve arpayı da içeren, günümüz tarımının temellerini oluşturan tahılların ilk yetiştirildiği yeri. Çölyak hastalığının ilk tanımının "bereketli hilal" komşuluğunda yaşamış Kapadokyalı Aretaeus tarafından yapılmış olması bu nedenle oldukça dikkat çekicidir. Yaklaşık 2000 yıl önce, M.S. 85-138 yılları arasında yaşayan bu hekim, çölyak hastalığını Yunanca "koelia" (abdomen) kelimesinden türeterek "koilakos" (hasta abdomen) olarak isimlendirmişti. Hastalığın ismi 1856'da Francis Adams tarafından *coeliacs* ya da *celiacs* şeklinde İngilizce'ye çevrildi. Alanında öncü bir pediatrist olan İngiliz doktor Samuel Gee ise, tıp fakültesi öğrencilerine sunduğu dersinde çölyak hastalığının

modern tanımını yaptı ve bu tanıyı 1888'de bir makale olarak yayınladı. Çölyak hastalığı için 1900'lerin başında "muz diyeti"ni de içeren çeşitli tedaviler denendi, ancak 2. Dünya Savaşı'nda Hollanda'da yaşanan ekmek kıtlığı sırasında hasta çocukların iyileştiğini ve müttefik ülkelerin uçaklarından yapılan ekmek yardımı ile yeniden semptomatik olduklarını gözlemleyen Alman pediatrist Willem Dicke, buğday ve buğday proteini olan glutenin hastalıkla ilişkisini tanımlayan ilk isim oldu (1).

İnce barsak mukozasında çölyak hastalığına bağlı oluşan hasar, ilk olarak idiyopatik steatore nedeni araştırılan erişkin hastalardan alınan laparoskopik biyopsi örneklerinde "düzleşmiş mukoza" olarak tanımlandı. Margot Shiner'in geliştirdiği jejunal biyopsi aleti ve bir Amerikan subayı olan Crosby'nin geliştirdiği Crosby-Kugler kapsülü, düzleşmiş mukozayı saptayarak çölyak tanısını teyid etmede çığır açan gelişmeler oldu (2).

Hastalığın tanımında eksik kalan boşluklar 1970-1990 yılları arasında, buğday proteinlerinin glutenin ve gliadin alt tiplerine ayrılması ile dolduruldu. Başta gliadinler (alfa, beta, gama ve omega) hastalık etiyojisiinde sorumlu tutulmuş olsa da, zamanla gluteninlerin de hastalar için toksik olduğu anlaşıldı. HLA DQ2/DQ8 genlerinin 1993'deki keşfi ve hastalıkla ilişkisinin tanımlanması ise, hem hastalık patofizyolojisini

anlamada, hem de klinik ve tanısal yaklaşımda çığır açan bir gelişmeydi. Bu haplotiplerin yokluğu, çölyak tanısını dışlamada kullanılmaya başlandı. Yine bu dönemde serolojik testler birbiri ardına tanı amaçlı olarak ortaya konulurken, 1997’de otoantikor özelliği ile öne çıkan enzim, doku transglutaminaz (tTG) keşfedildi. Çölyak hastalığının, artık bir besin hipersensitivitesinden bir otoimmün hastalığa doğru (d)evrim geçirdiği kabul edilmeye başlamıştı. Sıra çölyak hastalığının patogeneze sınırlarını keşfetmeye gelmişti.

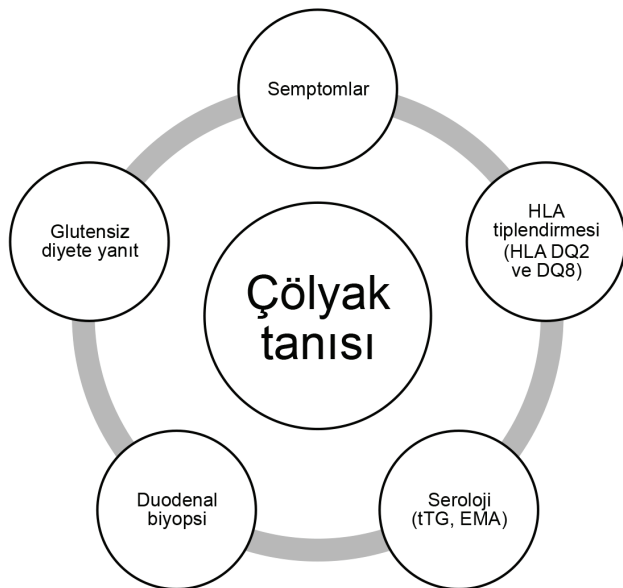
Çölyak hastalığının patogenezinde buğday proteini glutenin ve gliadin fraksiyonlarının sorumlu antijen olarak belirlenmesinden sonra, hastalık uzun yıllar glutene karşı mukozal hipersensitivite olarak yorumlanmıştı. Mukozada immün efektör hücrelerin ve inflamatuvar mediatörlerin ayrıntılı olarak ortaya konmasıyla bugün çölyak hastalığının patogenezinde artık hem doğal hem de kazanılmış immünitenin rol oynadığını görmekteyiz. Buna göre, gliadin peptidleri enterositlerden absorbe olduğunda subepitelyal lamina propriadaki doku transglutaminaz enzimi tarafından deamide edilerek, HLA-DQ2 ve DQ8 eksprese eden antijen prezente eden hücrelerce CD4+ T lenfositlere sunulur. Aktive olan T lenfositlerden salınan interferon (INF) gamma ve interlökin (IL) 21 gibi sitokinler mukozal inflamatuvar süreci hızlandırır ve lamina propriadaki B hücrelerini uyarak anti-gliadin ve anti-doku transglutaminaz antikorlarının salınımını sağlar. Öte yandan, lamina propriadaki dendritik hücrelerden salınan

IL15, intraepitelyal lenfosit (IEL) aktivasyonu ve sitotoksositeye yol açarak epitelde stres yaratır. Stres, enterosit permeabilite artışına yol açarak intestinal disbiozis tablosuyla komplike hale gelir ve self-antijen olarak kabul edilen glutene karşı mukozal tolerans kaybıyla sonuçlanır.

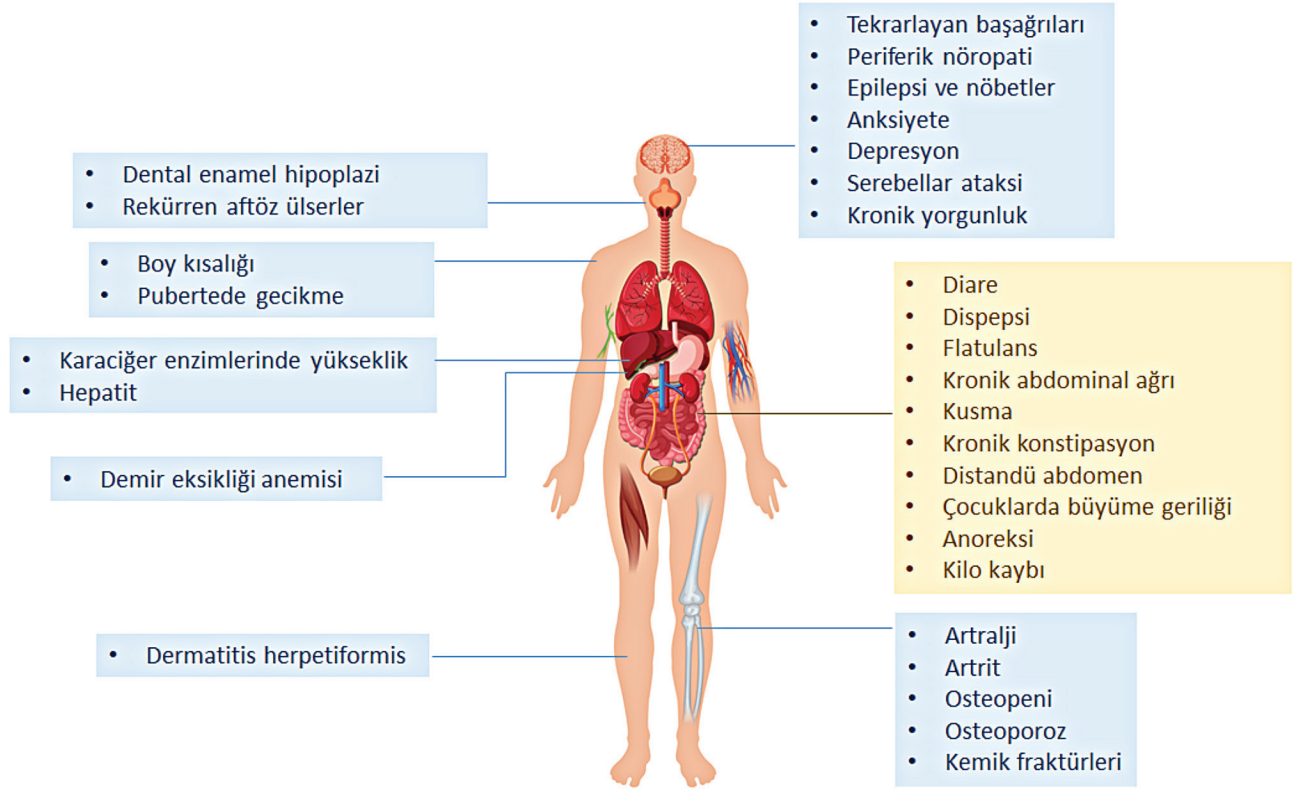
Hastalıkta güncel tanısal yaklaşım, semptomlar ile başlayıp, biyopsiyi de içeren basamaklı bir sistem şeklindedir (Figür 1). 2011 Oslo sınıflamasında çölyak hastalığı, histolojik ve serolojik bulgulara sahip, gastrointestinal semptomları olan “klasik” ve ekstraintestinal semptomlar gösteren “non-klasik” çölyak hastalığı olarak tanımlandı. Normal histolojiye sahip, asemptomatik ancak pozitif seroloji saptanan olgular için ise “sessiz” ya da “subklinik” çölyak hastalığı tanımı kullanıldı. Hastalıkla ilişkili ekstraintestinal semptomlar rekürren ağız içi aftlarından, artralji, hepatit, depresyona kadar uzanan bir yelpazede çeşitlilik göstermekte ve intestinal semptomları sayıca geçmektedir (Figür 2).

Gastroenterolog olan Dr. Michael Marsh’ın 1992’de yayınlanan makalesi gluten ilişkili mukozal patoloji spektrumunu ortaya koyan öncü bir çalışma özelliğindedir. İlginç olarak, bu spektrum bilim dünyası tarafından çölyak hastalığının morfolojik klasifikasyonu olarak değerlendirildi ve özellikle patologlar tarafından yaygın şekilde benimsenerek kullanılmaya başlandı. Aslında bir “gluten sensitivite spektrumu” olarak ortaya konulan bu sınıflama, içerisinde çölyak hastalığını da barındırıyordu.

Çölyak hastalığında mukozal patoloji gerçekten de normal görünen ince barsak mukozasından tümüyle düzleşmiş ince barsak mukozasına kadar değişen bir spektruma sahiptir. Farklı amaçla da olsa bu spektrumu ilk ortaya koyan araştırmacı olması nedeniyle, çölyak hastalığındaki mukozal patoloji, patologlar tarafından da Marsh sınıflamasına göre değerlendirilmektedir. Buna göre tip 0 normal mukozadan oluşmakta, tip 1 villusları korunmuş mukozada diffüz İEL artışı ile karakterize olmakta, tip 2’de kript hiperplazisi İEL infiltrasyonuna eşlik etmekte ve tip 3 klasik düzleşmiş ince barsak mukozası özelliği göstermektedir. Marsh sınıflaması, zaman içerisinde değişiklikler ve güncellemelere maruz kalmış, ancak bunlar içinde subjektifliği en yüksek ve tekrarlanabilirliği en düşük olan Oberhuber sınıflaması şaşırtıcı şekilde popüler olmuştur. Marsh sınıflamasının tartışılacak tek yönü tip 2 lezyonların tanımında kript hiperplazisine villus kısalmasının eşlik ediyor oluşunun gözardı edilmiş olmasıdır. Bu sınıflamayı temel alan



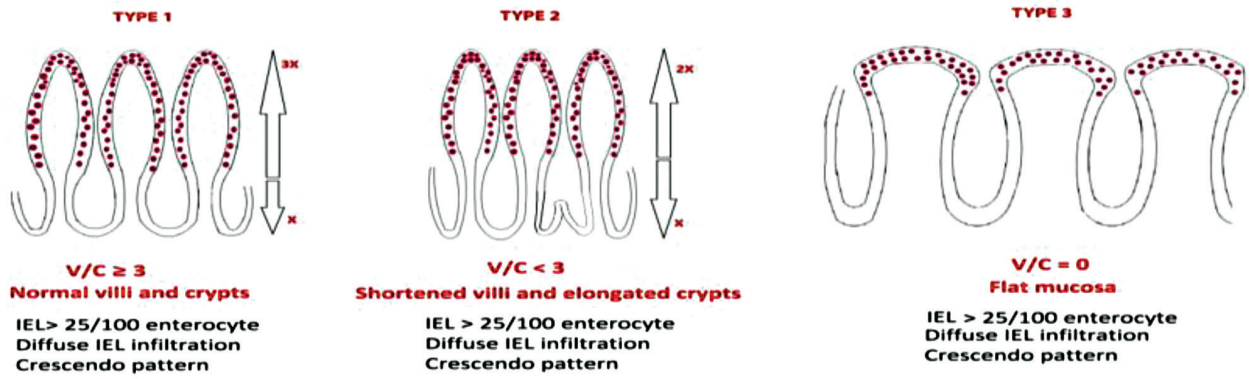
Figür 1. Çölyak hastalığına güncel tanısal yaklaşım.



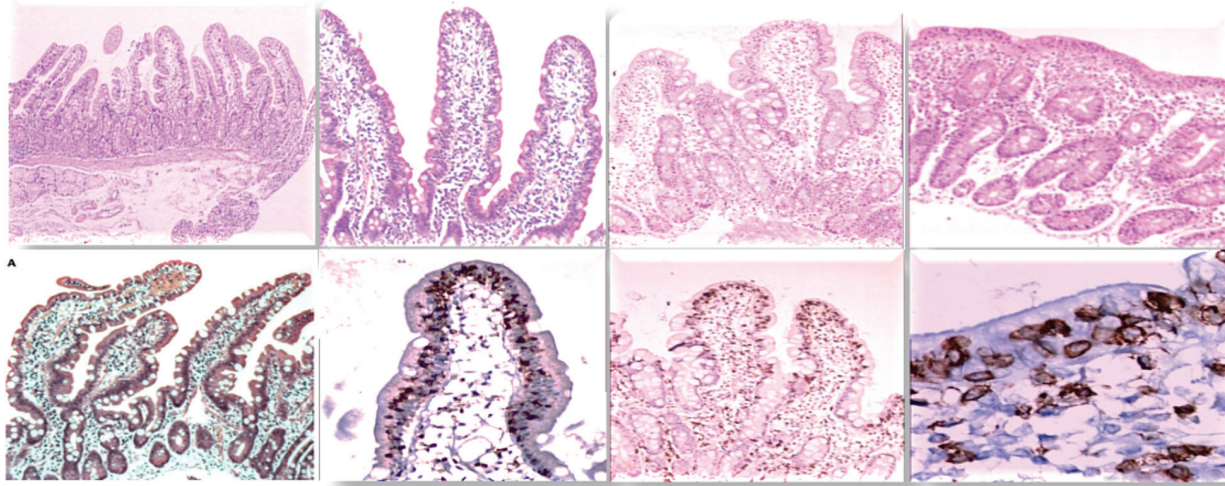
Figür 2. Çölyak hastalığı ile ilgili ekstraintestinal semptomlar

Ensari sınıflaması ile 2010'da bu soruna dikkat çekilmiştir. Burada, intraepitelyal lenfositoz bulunduran normal villus içeren mukoza tip 1 olarak sınıflandırılırken, İEL varlığı ve kript hiperplazisinin eşlik ettiği kısalmış villusların ($<3:1$ ya da $<2:1$) görüldüğü patolojinin tip 2 olarak sınıflandırılması önerilmiştir. Tip 3 ise İEL ve kript hiperplazisi varlığı yanında, tümüyle düzleşmiş mukozayı içermekteydi (Figür 3 ve 4) (3). Histolojik bulgular tümüyle normal olduğunda, tanıya yardımcı olabilecek, taze dokuda yüzey epiteli altında doku transglutaminaz birikimini gösteren immünfloresan inceleme ya da İEL varlığını daha net ortaya koyacak CD3 immünohistokimyası gibi teknikler kullanılabilir. İntraepitelyal lenfositoz için sınır değer, jejunal mukoza için ilk belirlenen değerden (40 İEL/100 enterosit) beri üzerinde tartışmaların süregeldiği bir konu olmuştur. Duodenumda ise değerler genellikle daha düşük olmuştur. Güncel olarak, biri kendi grubumuzun diğeri uluslararası çok merkezli bir çalışmanın desteklemesiyle, 25 İEL/100 enterosit değeri sınır kabul edilmektedir.

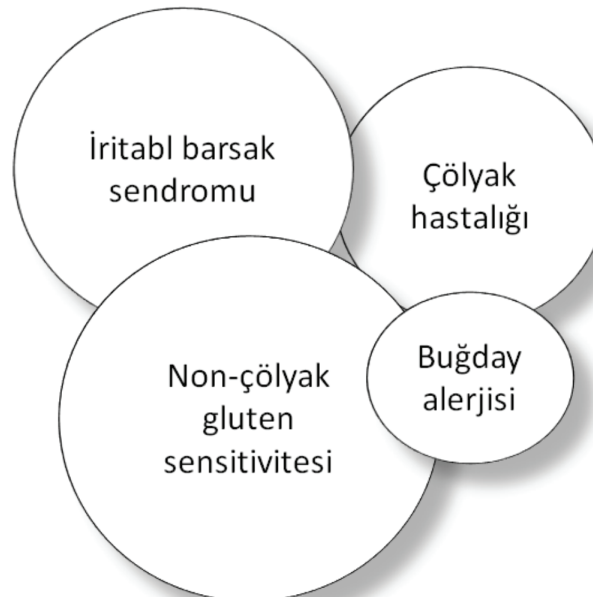
Ne yazık ki duodenal biyopsilerin histolojik değerlendirilmesi ve Marsh'a göre sınıflandırılması niteliksel ve subjektif olmaya devam etmektedir. Bu nedenle niteliksel duodenal histolojik verilerin ve duodenal gen ifade profillerinin birlikte kullanılacağı ayrıştırıcı denklemler ile çölyak hastalarının biyopsilerinin çok daha iyi sınıflandırılabilceği öne sürülmektedir. Yapay zeka algoritmalarının uygulandığı, hastalığı otomatize şekilde tanıyabilecek sistemler de yakın gelecekte çölyak hastalığının tanısında kullanılacaktır. Başlarda bir besin alerjisi olarak yorumlanırken, spesifik doku antijenlerinin tanımlanması ile otoimmün bir hastalık olduğu anlaşılan çölyak hastalığının tanısında sıkıntılar yaşanmaya devam etmektedir. Buna ek olarak artık çölyak hastalığının yanı sıra, gluten ilişkili başka hastalıkların da gündeme gelmesiyle tanı daha da komplike hal almaktadır (Figür 5). Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, klinisyen ve patoloğların ortak dili kullanarak çalışmaları, sorunları aşmada en önemli adım olacak gibi gözükmektedir.



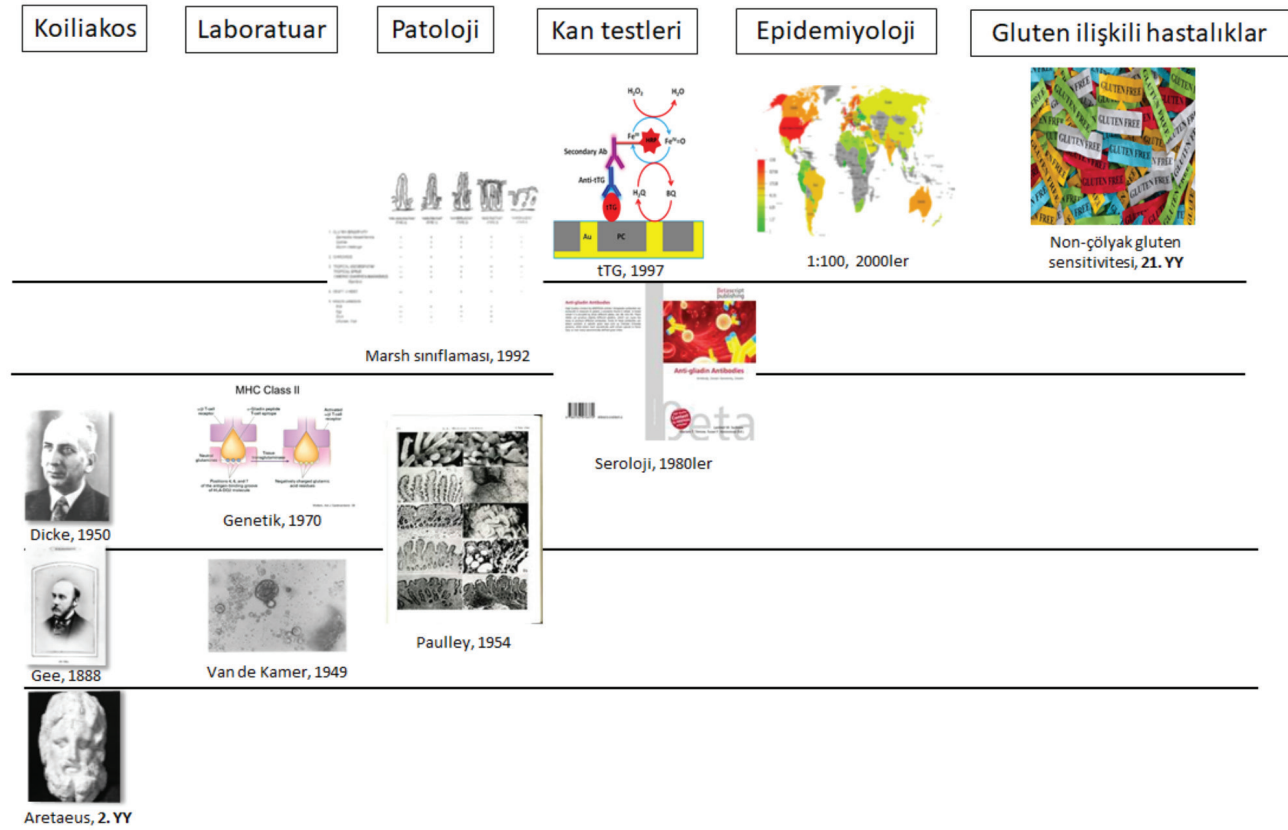
Figür 3. Çölyak hastalığında mukozal değişim.



Figür 4. Çölyak hastalığında patolojik patern.



Figür 5. Gluten ilişkili durumlar.



Figür 6. Çölyak hastalığının tarihçesi.

KAYNAKLAR

1. Losowsky MS. A history of coeliac disease. Dig Dis 2008;26:112-20.
2. Guandalini S. A Brief History of Celiac Disease. Impact 2007;7:1-3.
3. Sakula J, Shiner M. Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. Lancet 1957; 273: 876-7.
4. Shiner M, Doniach I. Histopathologic studies in steatorrhea. Proc World Congr Gastroenterol. Washington [DC]. Baltimore: The Williams & Wilkins Company, 1959: P. 586.
5. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("coeliac sprue"). Gastroenterology 1992;102:330-54.
6. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Marsh MN, ed. Coeliac Disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. P. 136.
7. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. Arch Pathol Lab Med 2010;134:826-36.
8. Vecsei, G. Amann, S. Hegenbart, M. Liedlgruber, A. Uhl, Automated Marsh-like classification of celiac disease in children using local texture operators, Comput Biol Med 2011;41:313-25.
9. Green PHR, Krishnareddy S, Lebowitz B. Clinical manifestations of celiac disease. Dig Dis 2015;33:137-40.
10. Ensari A. Coeliac disease: to classify or not to classify - that is the question! Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2016;9:73-4.
11. Rostami K, Marsh MN, Johnson MW, et al. ROC-kings onwards: intraepithelial lymphocyte counts, distribution & role in coeliac disease mucosal interpretation. Gut 2017;66:2080-6.