

Çölyak hastalığında kardeş birlikteliği ve doku tiplerinin değerlendirilmesi

Evaluation of siblings togetherness and tissue types in celiac disease

Yeliz ÇAĞAN APPAK¹, Miray KARAKOYUN¹, Seviye GÜNEŞ², Özlem ÜZÜM², Maşallah BARAN³

¹SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme, İzmir, Türkiye

²SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Genetik yatkınlığı bulunan çölyak hastalığının, hasta yakınlarında görülme olasılığı genel toplumdan daha yüksektir. Bu çalışmada, çölyak hastalarımızın ve kardeşlerinin bu açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çocuk Gastroenteroloji Kliniğimizde çölyak hastalığı tanısı konularak takibe alınan 151 hasta değerlendirildi. Hastaların kaç kardeşinde çölyak hastalığı saptandığı, kardeşler arası tanı süreleri, tanıdaki yakınmalar ve çölyak serolojileri, Marsh evreleri, insan lökosit antijenleri (HLA) doku tipleri değerlendirildi.

Bulgular: Hastalarımızın 9'unun (%5,96) toplam 10 kardeşinde çölyak hastalığı belirlendi. Hastaların ortalama yaşları 6,9±3,4 yıl, kardeşlerinin ise 6,2±4,4 yıl saptandı. İki kardeş aynı zamanda çölyak hastalığı tanısı almıştı, diğer hastalarda, indeks olgu ile kardeşlerinin arasında ki tanı süresi ortalama 29±39,5 ay olarak bulundu. İndeks olguların en sık başvuru nedenleri karın ağrısı ve büyüme geriliği olup, kardeşlerin %40'ı asemptomatik saptandı. Hastaların ve kardeşlerin tanı anındaki doku transglutaminaz antikor Ig A değerleri >200 RU/ml, endomisyum antikor Ig A ise hastaların 6'sında, kardeşlerin ise 8'inde 1/100 veya >1/100 bulundu. İnsan lökosit antijenleri (HLA) doku tiplerinden DQA1*05 ve/vaya DQB1*02 tüm hastalarda ve kardeşlerinde saptandı.

Sonuç: Çölyak hastalığı tanısı alan tüm hasta kardeşlerinin asemptomatik olsalarda çölyak hastalığı açısından taranması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, kardeşler, doku tiplendirme, genetik

ABSTRACT

Objective: Celiac disease with genetic predisposition is more likely to be seen in patients' relatives than in the general population. In this study, it is aimed to evaluate our patients with celiac disease and their siblings in this respect.

Methods: Hundred and fifty-one patients who were followed up with the diagnosis of celiac disease in our pediatric gastroenterology clinic were evaluated. The number of siblings of patients diagnosed with celiac disease, time of diagnosis between siblings, complaints and celiac serology at the diagnosis, stages of Marsh classification, tissue types of human leukocyte antigen (HLA) were evaluated.

Results: Celiac disease was detected in a total 10 siblings of 9 (5.96%) patients. Mean ages of the patients, and their siblings were 6.9±3.4 and 6.2±4.4 years, respectively. Two siblings were diagnosed with celiac disease at the same time, in the other patients, the mean duration of diagnosis between the index cases and the siblings was 29±39.5 months. The most common causes of admission of index cases were abdominal pain and growth retardation, and 40% of the siblings were asymptomatic. Tissue transglutaminase antibody IgA values of the patients and their siblings at the time of diagnosis were >200 RU/ml, endomysial antibodies IgA was 1/100 or >1/100 in 6 patients and 8 siblings. Human leukocyte antigen (HLA) tissue types DQA1*05 and/or DQB1*02 were detected in all patients and their siblings.

Conclusion: The siblings of all patients diagnosed with celiac disease need to be screened for celiac disease, even if they are asymptomatic.

Keywords: Celiac disease, siblings, tissue typing, genetics

Alındığı tarih: 18.02.2018

Kabul tarihi: 19.04.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Yeliz Çağan Appak, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme, İzmir - Türkiye

e-mail: yelizcagan@yahoo.com

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH) insan lökosit antijenleri (Human Leukocyte Antigen=HLA) DQ2 ve/veya HLA DQ8 haplotiplerini taşıyan genetik olarak yatkın kişilerde gluten içeren gıdaların alımı ile tetiklenen immün aracılı bir enteropatidir ⁽¹⁾. Dünya nüfusunun %1'ini etkileyen ÇH'nin ülkemizdeki prevalansı 1/212 bildirilmiştir ⁽²⁻⁴⁾. Doku uygunluk antijenlerine MHC (Major Histocompatibilite Kompleksi) veya ilk kez lökositlerde tanımlandığından insan lökosit antijenleri denilmektedir. HLA sistemi ÇH'de başlıca genetik faktördür ve bazı HLA allelleri ÇH ile ilişkili bulunmuştur ⁽⁵⁾. HLA tiplendirme tek başına ÇH'de tanısal değildir fakat predispozan DQ allellerinin yokluğunun hastalık için negatif prediktif değeri yüksektir, pozitif sonuç ise yalnızca ÇH için genetik predispozisyon olduğunu gösterir ⁽⁶⁾.

Genetik bir hastalık olan ÇH'de hastaların yakınları ÇH gelişmesi açısından risk altındadır. Birinci derece yakınarda ÇH prevalansı %5-38 arasındadır ^(7,8). Birinci derece akrabalarda ÇH bulunma riski, ÇH olan indeks olgu ile yakınlık derecelerine göre değişkenlik göstermektedir. Kardeşlerin, ebeveyn ve çocuklarla karşılaştırıldığında ÇH geliştirme riskinin daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir ⁽⁹⁾. Birinci derece akrabalarındaki bulguların çeşitliliği de değişkendir ve bunların çoğu asemptomatik veya hafifçe semptomatiktir ⁽¹⁰⁾. Bu çalışma ile hastalarımızın kardeşlerindeki ÇH sıklığı, hasta ve kardeşlerinin laboratuvar ve klinik verileri ile beraber HLA doku tiplerinin değerlendirilmesini amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Nisan 2010- Haziran 2017 tarihleri arasında Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde ÇH tanısı konularak takibe alınan 151 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların kardeşlerinde ÇH saptanmış olanlar belirlendi. Hastalar ve kardeşleri üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile alınan duodenum biyopsilerinin histolojik değerlendirilmesi sonrası ÇH Marsh evrelemesi yapılarak tanı konulmuş ve takibe alınmıştı. İlk ÇH tanısı alan hasta indeks olgu olarak tanımlandı. İndeks olgunun kaç kardeşinde ÇH sap-

tandığı, indeks olgu ve kardeşler arası tanı süreleri, başvuru yakınmaları, Marsh evreleri, indeks olgu ve kardeşlerin HLA doku tipleri değerlendirildi. Ayrıca indeks olguların ve kardeşlerin tanıdaki çölyak serolojileri; doku transglutaminaz antikor Ig A (DTG Ig A) ve endomisyum antikor Ig A (EMA IgA) ile değerlendirildi. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan Etik Kurul onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Veriler tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde dağılımı, ortalama, standart sapma) kullanılarak değerlendirildi. Veri analizleri SPSS 20.0 istatistik programında yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 151 hastadan 9'unun (%5,96) kardeşlerinde ÇH saptandığı ve takibe alındığı görüldü. Dokuz çölyak hastasının 8'inde bir kardeşte, bir hastanın ise iki kardeşinde olmak üzere toplam 10 kardeşte ÇH saptandı. İlk ÇH tanısı alan indeks olguların ortalama yaşları 6,9±3,4 yıl, kardeşlerinin ise yaşları 6,2±4,4 yıl idi. İki kardeş boy kısalığı nedeni ile başvurmaları sonrası aynı zamanda ÇH tanısı almıştı. Diğer hastalarda indeks olgu ile kardeşlerinin arasındaki tanı süresi ortalama 29±39,5 ay (minimum 1-maksimum 91 ay) idi. İndeks olguların en sık başvuru nedenleri karın ağrısı (%33,3) ve büyüme geriliği (%33,3) olup, ishal, kusma, karın şişliği, anemi ve boy kısalığı diğer nedenleri oluşturmaktaydı. Kardeşlerinin ise %40'ında hiçbir yakınma olmayıp, tarama amaçlı değerlendirilirken ÇH tanısı alındığı saptandı. Diğer kardeşlerde ise karın ağrısı, kabızlık ve kusma başlıca yakınmalar olup, ishal, karın şişliği ve boy kısalığı diğer başvuru yakınmalarını oluşturmaktaydı. Hem hastaların hem de kardeşlerin tanı anındaki DTG Ig A antikorları >200 RU/ml, EMA Ig A ise hastaların 6'sında, kardeşlerin ise 8'inde 1/100 veya >1/100 idi. Hastaların ve kardeşlerin bulguları Tablo 1'de görülmektedir.

HLA doku tiplerinden DQA1*05 ve/vaya DQB1*02 doku tipi bakılabilen tüm indeks olgu ve kardeşlerinde saptandı. Çölyak hastaları ve kardeşlerinin HLA sonuçları da Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 1. Çölyak hastası indeks olguların ve kardeşlerinin yaşları, yakımları, tanı arası süreleri ve Marsh evreleri.

İndeks vaka	İndeks olgu yaş	Kardeş yaş	İndeks olgu yakıma	Kardeş yakıma	Kardeşler arası tanı süresi (ay)	İndeks olgu Marsh	Kardeş Marsh
1.	4	3	Karın ağrısı	Kabızlık	81	3a	3a
2.	6	4	Büyüme geriliği	Yok	2	3a	3a
		3		Yok	3		3b
3.	5	3	Kusma, karın şişliği, ishal, büyüme geriliği	Karın ağrısı	4	3b	2
4.	10	14	Büyüme geriliği	Yok	91	3b	3b
5.	4	2	Kusma, karın şişliği, ishal, büyüme geriliği	Kusma, karın şişliği	3	3a	3a
6.	9	11	Karın ağrısı, anemi	Yok	4	3b	3a
7.	5	6	Karın ağrısı	Karın ağrısı, kabızlık	72	3a	3a
8.	5	4	İshal	İshal, kusma	1	3a	2
9.	14	12	Boy kısalığı	Boy kısalığı	Aynı zamanda	3c	3c

Tablo 2. Çölyak hastaları ve kardeşlerinin HLA doku tipleri.

İndeks vaka	İndeks vaka HLA	1. Kardeş HLA	2. Kardeş HLA
1.	DQB1*02:03, DRB1*07:12, DRB3:4	DQB1*02:03, DRB1*07:12, DQA1*02:05	
2.	DRB1*03:07, DQB1*02:02, DQA1*02:05	DQA1*05:05, DQB1*02:03	DQA1*02:05, DQB1*02:02
4.	DQA1*01:05, DQB1*02:05, DRB1*03:10	DQB1*02:05, DQA1*01:05, DRB1*03:10	
5.	DQB1*02:02, DQA1*02:05, DRB1*03:07	DQB1*02:02, DQA1*05:05, DRB1*03:03	
6.	DQB1*02:02, DQA1*03:05, DRB1*03:04	DQB1*02:06, DQA1*01:05, DRB1*03:15	
7.	DQB1*02:02, DRB1*03:03,	DQB1*02:02, DQA1*05:05, DRB1*03:03	

TARTIŞMA

ÇH'nin sıklığı coğrafik bölgeler ve etnik-genetik faktörlere göre tüm dünyada farklılıklar göstermektedir. Akraba evliliklerinin fazla olduğu ülkelerde daha sık görülmektedir. Çölyak hastalarının semptomatik ve asemptomatik birinci derece akrabalarının ÇH açısından değerlendirilmesi hastalığın genetik yatkınlığı nedeni ile önerilmektedir ⁽¹¹⁾. Birinci derece akrabalarda ÇH prevalansı %4,5, ikinci derece akrabalarda ise %2,5 olarak bildirilmiştir ⁽¹²⁾. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, birinci derece akrabalarda ÇH prevalansı %7, başka bir çalışmada ise %8,3 olarak bulunmuştur ⁽¹²⁾. Çalışmamızda da ÇH nedenli takip edilen hastalardan %5,96'sının kardeşlerinde ÇH saptandı. İran'dan yapılan bir çalışmada da, ÇH olan hastaların %6,6'sının kardeşlerinde ÇH belirlenmiştir ⁽¹³⁾.

Sessiz ÇH'nin genel populasyona göre çölyak hastalarının kardeşlerinde görülme riski 24-48 defa daha fazladır ⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda da, kardeşlerin %40'ı asemptomatik idi ve indeks olgu ile kardeşinin arasındaki tanı alma süresi en uzun 91 ay olan kardeşin

de asemptomatik olduğu gözlemlendi. Özellikle asemptomatik kardeşlerin ÇH açısından taranması bu kardeşlerde olduğu gibi gecikmiş tanılarının önlenmesi açısından önemlidir.

Çölyak hastalığının monozygotik ikizlerde (%86), dizigotik ikizlere (%11) göre daha yüksek oranda görülmesi hastalık oluşumunda güçlü bir genetik katkının olduğunu düşündürmektedir ⁽¹⁵⁾. Ülkemizden bir çalışmada, çocuklarda ÇH ve HLA DQ2 arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır ⁽¹⁶⁾. HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 sınıf II genleri CELIAC1 olarak adlandırılır. Yaklaşık %90 çölyak hastası, aynı kromozom üzerinde beraber veya iki homolog kromozom üzerinde ayrı olarak, DQA1*05 ve DQB1*01 allelleri tarafından kodlanan HLADQ2 heterodimeri gösterir ⁽¹⁷⁾. HLA-DQ2 negatif olan çölyak hastaları (%5-10) DQB1*03:02 genleri tarafından kodlanan DQ8 heterodimerlerini taşır ⁽¹⁷⁾. İspanya'dan bir çalışmada, HLA-DQA1*05 ve DQB1*02 heterodimerleri çölyak hastalarının %97'sinde saptanmış, ülkemizden yapılan bir çalışmada ise bu iki heterodimerin sıklığı %83,6 olarak bulunmuştur ^(18,19). Her iki DQA1*05 ve

DQB1*02 allellerinin artmış ÇH riski ile birlikteliği vardır, özellikle DQB1*02'nin etkisi büyüktür. DQB1*02'nin iki kopyasını taşımak daha fazla artmış hastalık riski ile birlikteyken, hastalığın erken yaşta ortaya çıkması veya hastalığın ciddiyetini tahmin etmede bir etkisi yoktur ⁽²⁰⁾. Çalışmamızda da, hastalarımızın ve kardeşlerinin HLA'larına bakınca DQA1*05 ve/veya DQB1*02'nin tüm hasta ve kardeşlerinde saptandığı görülmektedir.

Literatürde ÇH bulguları olan hastalar normalin 10 katından fazla DTG düzeyine sahip ise duodenal patolojinin Marsh evre 3 ÇH bulguları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir ⁽¹¹⁾. Çalışmamızda da, tüm indeks olgularda DTG düzeyi normalin 10 katından fazla ve duodenal biyopsi sonuçları Marsh evre 3 ile uyumlu saptanmıştır. Kardeşlerin de tümünde DTG düzeyi normalin 10 katından fazla olup, iki hasta Marsh evre 2, diğer hastaların hepsi Marsh evre 3 saptanmıştır.

İndeks olguların kardeşlerinin ÇH açısından öncelikle serolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Tanı için çölyak serolojisi pozitif olan hastalara duodenal biyopsi yapılmalıdır. Klinik şüphe devam eden fakat çölyak serolojisi negatif olan veya biyopsi ile kesin tanı konulamayan hastalarda HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 heterodimerlerinin negatif saptanması ÇH tanısının dışlanabilmesi açısından değerlidir. ÇH tanısında endoskopi ile duodenal biyopsi değerlendirmesi tanı için önerilmektedir. Fakat son ESPGHAN klavuzuna göre ÇH bulguları olan, DTG Ig A antikorları normalin 10 kat üzerinde, EMA pozitif ve riskli HLA doku tiplerine sahip olanlar için aile ve yaş uygun hasta ile görüşülerek duodenal biyopsisiz tanı seçeneği açısından değerlendirilebileceği önerilmektedir ⁽¹¹⁾.

Sonuç olarak, çalışmamızda da saptandığı gibi ÇH olan olguların kardeşlerinde ÇH sıklığı genel topluma göre daha yüksektir. Bu hastaların asemptomatik olabileceği göz önünde bulundurularak hastalık komplikasyonları gelişmeden ÇH tanısı alan tüm hasta kardeşlerinin ÇH açısından taranması gerekmektedir. Aileye hastalığın genetik geçişi konusunda bilgi verilmesi ve birinci derece yakınların asemptomatik olsalarda tarama amaçlı değerlendirilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62:43-52. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>
2. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:57-67. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.014>
3. Katz KD, Rashtak S, Lahr BD, Melton LJ 3rd, Krause PK, Maggi K, et al. Screening for celiac disease in a North American population: sequential serology and gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1333-9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.21>
4. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1512-7. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.183>
5. Almeida PL, Gandolfi L, Modelli IC, Martins Rde C, Almeida RC, Pratesi R. Prevalence of celiac disease among first degree relatives of Brazilian celiac patients. *Arq Gastroenterol*. 2008;45:69-72. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032008000100013>
6. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Gaspardone A, Lecca PG, Di Cesare L, et al. Prevalence of celiac disease and symptoms in relatives of patients with celiac disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14:567-72.
7. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, et al. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:150-4. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000189337.08139.83>
8. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:983-7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.04.008>
9. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:572. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
10. Goel GK, Pokharna RK, Khatri PC, Senger GS, Joshi A, Khatri M, et al. Prevalence of celiac disease in first-degree siblings of celiac disease patients. *Indian J Gastroenterol*. 2007;26:46.
11. Chomeili B, Aminzadeh M, Hardani AK, Fathizadeh P, Chomeili P, Azaran A. Prevalence of celiac disease in siblings of Iranian patients with celiac disease. *Arq Gastroenterol*. 2011;48:131-5. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032011000200009>
12. Bardella MT, Elli L, Velio P, Fredella C, Prampolini L, Cesana B. Silent celiac disease is frequent in the siblings of newly diagnosed celiac patients. *Digestion*. 2007;75:182-7. <https://doi.org/10.1159/000107979>
13. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E,

- Luparia RP, et al. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:150-4. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000189337.08139.83>
14. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest.* 2007;117:41-9. <https://doi.org/10.1172/JCI30253>
15. Ludvigsson JF, Green PH. Clinical management of coeliac disease. *J Intern Med.* 2011;269:560-71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02379.x>
16. Kuloğlu Z, Doğancı T, Kansu A, Demirçeken F, Duman M, Tutkak H, et al. HLA types in Turkish children with celiac disease. *Turk J Pediatr.* 2008;50:515-20.
17. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F, et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:997-1003. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01716.x>
18. Vargas Pérez ML, Melero Ruiz J, Fernández de Mera J, González Roiz C, Catalina Fernández I, Romero Albillos A. Serological and genetic markers in the diagnosis and follow-up of coeliac disease. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:412-9. <https://doi.org/10.1157/13074614>
19. Tüysüz B, Dursun A, Kutlu T, Sökücü S, Cine N, Süoğlu O, et al. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens.* 2001;57:540-2. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0039.2001.057006540.x>
20. Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, Lahr BD, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, et al. HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1406-12. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.08.013>