

ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN BİR AİLEDE HLA TİPLENDİRMESİ YAPILMASI

Gülay CEYLAN, İbrahim TEKEDERELİ

ÖZ:

Çölyak hastalığı veya gluten enteropatisi, otoimmün bir malabsorbsiyon tipidir. Başlıca problem bir protein olan glutene karşı artmış hassasiyettir. Çölyak hastalığının genetik bir temeli vardır. Özellikle DQ2 ve DQ8'i kodlayan spesifik HLA allellerinin varlığı tanıda yardımcıdır. Çölyak hastalarının akrabaları, genel popülasyona göre, çölyak açısından artmış risk altındadır. Yani çölyak hastalığı ailelerde oluşur ve aile üyelerinin taranması yeni hastaların tanılarının konmasına imkan sağlar. Bu çalışmada, biopsi ve genetik testlerle çölyak hastalığı tespit edilmiş bir aile taraması değerlendirilmiştir. Klinik özellikleri ile çölyak hastalığı düşünülen bir olgunun yapılan biopsisi çölyak ile uyumlu bulunmuş olup, genetik açıdan da strip assay yöntemi (invitro amplifikasyon sonrası revers hibridizasyon) kullanılarak olguya ve ailesine HLA tiplene yapılmıştır. Ailede iki kardeş ve bir yeğenlerinde DQA1*0501 ve DQB1*0201 alleleri, iki kardeşte DQB1*0201 alleli, diğer yeğende ise DQA1*0501 alleli tespit edilmiştir. Çölyak tespit edilmiş olguların yakınları da hastalık açısından araştırılmalı, HLA tiplendirmesi sonrası hastalar genetik danışmanlığa yönlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak Hastalığı, Mutasyon, İnce Barsak Biopsisi

HLA TYPING OF A FAMILY DIAGNOSED WITH CELIAC DISEASE

ABSTRACT:

Celiac disease (CD), or gluten enteropathy, is a type of autoimmune-mediated malabsorption. The main problem is increased sensitivity to a protein called as gluten. There is a genetic predisposition to CD. The presence of specific HLA alleles that encode for DQ2 and DQ8 is helpful in the diagnosis of CD. The relatives of patients with CD, compared to the general population, are at more risk for CD. CD occurs in families and screening of family members accounts for a significant percentage of newly diagnosed patients. In this study, a family screening diagnosis of CD with biopsy and genetic testing has been evaluated. CD had been suspected because of the clinical features of the patient, the biopsy was concordant with CD, and mutation screening by reverse hybridization was performed in the patient and her family. DQA1*0501 and DQB1*0201 alleles in two sisters and in one cousin, DQB1*0201 allele in two brothers, and DQA1*0501 allele in one cousin were found. The families of CD patients have to be tested for the disease and the patients with CD have to be encouraged to undergo genetic counseling.

Key words: Celiac Disease, Mutation, Small Intestine Biopsy

GİRİŞ

Çölyak hastalığı veya gluten enteropatisi (CD; MIM 212750), ince bağırsaklardaki absorbtif alanın azalmasına bağlı gelişen otoimmün bir malabsorbsiyon tipidir¹. En sık (%1) görülen besin intoleransı bozukluğudur². Çölyak hastalığında başlıca problem bir protein olan glutene karşı artmış hassasiyettir¹. Gluten, buğday ve benzeri tahılların (yulaf, arpa, çavdar) gliadin içerden komponentidir. Glutene maruz kalan ince barsak mukozasında gelişen yoğun inflamasyona sekonder mukozal villuslar tamamen kaybolur ve bunun sonucunda intestinal sistemin yüzey alanı önemli ölçüde azalarak malabsorbsiyon ve en önemli klinik belirti olan tekrarlayan ishal ataklarına neden olur^{3,4,5}. Çölyak hastalığındaki bulgular herhangi bir yaşta başlayabilir. Tedavisi diyetten glutenin çıkarılmasıdır, zira gluten genellikle ince barsak patolojisini artırır. Çölyaklı hastalarda diare, karın ağrısı ve kilo kaybı belirgin bulgularıdır. Hastalık birçok sistemi etkileyebilir. Bunlar arasında deri, karaciğer, sinir sistemi, iskelet sistemi, ürogenital sistem ve endokrin sistem bulunmaktadır^{6,7}. Patognomonik bir deri döküntüsü olan dermatitis herpetiformis, çölyaklı hastaların %10-20'sinde görülür⁸. Hastalık Avrupa'da daha fazla görülmektedir. Özellikle Finlandiya, İrlanda, İsveç ve İtalya'da prevalansı %0,3-1'e kadar yükselmiştir⁹. Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığı geliştirme açısından %5-10 artmış risk vardır¹⁰. Hastalık multifaktöriyel kalıtmı olduğu, hastalığa yatkınlıkta çevresel ve genetik bileşenleri değerlendirmede ikiz çalışmaları oldukça önemlidir. Monozigot ve dizigot ikizlerin her ikisi de aynı çevresel faktörleri paylaşmasına rağmen genetik olarak %50 ve %100 olarak paylaşımını farklılaşmaktadır¹¹. Çölyak hastalığında monozigot ikizlerde konkordans %83 iken dizigot ikizlerde sadece %17'dir¹². Kompleks multifaktöriyel hastalıklar içinde çölyak hastalığı yüksek bir konkordans oranına sahiptir¹³. Çölyak hastalığının genetik bir temeli vardır. Özellikle DQ2 ve DQ8'i kodlayan spesifik HLA allellerinin varlığı tanıda yardımcıdır. Yani çölyak hastalığı ailelerde oluşur ve aile üyelerinin taranması yeni hastaların tanılarının konmasına imkan sağlar¹⁴⁻¹⁷. Çölyak hastalığı gelişiminde yüksek risk grupları arasında ailesinde çölyak hastası bulunması, insüline bağımlı diabetes mellitus ve Down sendromu bulunmaktadır^{18,19}. Yapılan bir çalışma çölyak ve tip 1 diabetes mellitusu sahip olan çocuklarda TNF- α -238A allel prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir²⁰. Başta gastrointestinal sistem olmak üzere birçok organ sisteminde bozukluklar yaratan bu hastalık infertilite ve gebelik komplikasyonlarına da yol açabilir²¹. İskandinav ülkelerinden yapılan retrospektif bir çalışmada bu hastalarda preterm doğum oranı %6,4 olarak bildirilmiştir²². Bazı durumlarda HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 fenotiplerinin analizi fayda

lı olabilir. HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 veya her ikisi birden genel populasyonun %40'ında bulunurken, çölyaklı hastaların %99'unda bulunur. Bu genetik markırların bulunmaması çölyak hastalığı tanısından uzaklaştırır⁴. Bütün toplumlar da HLA-DQB1*02 genotipi çölyak hastalığı gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. HLA-DQA1*05 ise toplumlara göre değişmektedir²³. Kromozom 6p21 üzerinde yer alan majör histokompatibilite kompleksi (MHC) üzerindeki insan lökosit antijenleri (HLA) (CELIAC1 bölgesi) ile çölyak hastalığı arasındaki ilişki tartışılmazdır, fakat diğer HLA lokusları da çölyak hastalığında rol oynayabilir. Özellikle 2q33'de yer alan CELIAC3 bölgesi oldukça önemlidir²⁴. HLA-DQ2 homozigotesi refrakter çölyak hastalığı tip II ve enteropati ilişkili T hücreli lenfoma gibi çölyak hastalığı komplikasyonları ile birliktelik gösterebilir²⁵.

OLGU SUNUMU

Kronik ishal ve deri döküntüleri nedeniyle Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları bölümüne başvuran 38 yaşındaki kadın hastada çölyak hastalığından şüphelenilerek Tıbbi Genetik laboratuvarına yönlendirilen hasta ve yakınları çölyak hastalığı açısından incelenmiştir. Hastalardan alınan venöz kandan Invisorb® Spin Blood Mini Kit (Invitek Gesellschaft für Biotechnik & Biodesign GmbH Berlin, Germany) kullanılarak DNA'ları izole edilmiştir. HLA tiplendirmesinde strip assay yöntemi (invitro amplifikasyon sonrası revers hibridizasyon) (Reverse Hybridization kit for the detection of celiac disease heterodimer HLA-DQ(α 1*0501, β 1*0201) and DR4 allele, GenID® GMBH, Ebinger, Straßberg)) kullanılmıştır. Bu tarama sonucunda, 38 yaşındaki bayan hastanın HLA-DQA1*0501 ve HLA-DQB1*0201 allelleri taşıdığı saptandı. Bu hastanın yapılan ince barsak biopsisi de çölyak hastalığı ile uyumlu bulundu, fakat antigliadin antikorları negatifti. Hastanın tüm kardeşlerine ve evli olan kardeşlerin varsa çocuklarına çölyak hastalığı açısından HLA tiplendirmesi yapıldı. Hastanın ebeveynleri ölmüş olduğundan HLA tiplendirme yapılamadı. Hastanın üç kız ve iki erkek kardeşinden üçünde yapılan inceleme sonucunda; bir erkek kardeşinde (30 yaş) hastayla aynı alleller saptanırken (HLA-DQA1*0501 ve HLA-DQB1*0201 allelleri) bu hastaya ince barsak biopsisi yapılmadı. Hastada mide ve göğüste yanma haricinde herhangi bir başka semptom bulunamadı, diğer iki kız kardeşinde ise HLA-DQB1*0201 alleli tespit edildi. Bu kız kardeşlerden birinde (35 yaş) yorgunluk, halsizlik, nefes darlığı, şişkinlik, mide ve göğüste yanma, eklem ağrıları, sık görülen baş ağrıları, saç dökülmesi ve kansızlık şikayetleri vardı. Antigliadin antikorları negatifti, ince barsak biopsisi ise yapılmadı. Diğer kızkardeşte (39 yaş) ise kas ağrısı dışında bir semptom veya bulguya rastlanmadı. Ayrıca bu kız kardeşlerden biri iki çocuğa sahipti. Bunlardan birinde HLA-DQA1*0501 ve HLA-DQB1*0201 allelleri saptanırken, diğerinde sadece HLA-DQA1*0501 alleli saptandı. Herhangi bir klinik semptomları yoktu. Hastalardan ve yakınlarından bildirilmiş onam formu alınmıştır.

TARTIŞMA

Çölyak hastalığındaki genetik risk profilleri, hastalığa yat-

kınlığı tahmininde ve hastalığın progresyonunda klinik tecrübe elde edilmesine yardımcıdır²⁶. Çölyak hastalarının akrabaları da bu hastalık açısından test edilmelidir, çünkü akrabalarda insidans artmıştır¹⁴. Bizim çalışmamızda öncelikle aile bireylerinden birinde biopsi ve genetik testler Çölyak hastalığını desteklemiştir. Diğer aile bireylerine literatür bilgilerine dayanılarak yapılan HLA tiplendirme çalışması olumlu sonuç vermiştir ve biopsi bu hastalara uygulanmamıştır. Dolayısıyla bu çalışma ile insidansın özellikle birinci derece akrabalarda arttığı gösterilmiştir. ABD'de yapılan büyük bir çalışmada birinci derece akrabalarda çölyak hastalığı prevalansını %4,5, ikinci derece akrabalarda ise %2,5 olarak tespit edilmiştir²⁷. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada ise çölyaklı 380, dermatitis herpetiformisli 281 hasta incelenmiş, birinci derece akrabalarda çölyak hastalığı prevalansı %7 olarak bulunmuştur. Yine yapılan başka bir çalışmada birinci derece akrabalarda çölyak hastalığı prevalansı %8,3 olarak bulunmuştur²⁷. Çölyak hastalarının aile bireylerinde sadece bir kez yapılan serolojik tarama hastalığa sahip olan veya hastalığı geliştirecek olan tüm aile bireylerini tanımlamada yetersizdir²⁴. Multifaktöriyel hastalığa sahip ailelerde genetik danışmanlık önemlidir, çünkü özellikle yeni doğacak olan çocuklarda hastalığın görüp görülmeyeceği aile açısından oldukça önemlidir. Çölyak hastalığına sahip bireylerin antenatal genetik danışmanlığında, yeni doğanda bu hastalığın tekrarlama insidansı %10 olarak belirtilmektedir. Fakat bu risk probandan alınan bilgilere göre %2-14 arasında değişebilir. Özellikle parental HLA tiplendirmeleri yapılarak daha iyi bir bilgi sağlanabilir. Çölyak hastalarının çocuklarında yaklaşık olarak %40'ında hastalığı geliştirme açısından ihmal edilebilir bir risk oranı (%1'in altında) vardır. Çocukların %30'u ise %10'un altında, fakat %1'in üstünde bir riske sahiptir²³. Taramasını yaptığımız ailenin de ikinci derece akrabalarını, hastalara verilen genetik danışmanlık sürecinde, merkezimize HLA tiplendirmesi yapılmak üzere çağırdık. Yapılan bir çalışmada, her iki DQA1*05 and DQB1*02 allellerinin çölyak hastalığı artmış riski ile birlikteliği vardır. Özellikle DQB1*02'in etkisi büyüktür. DQB1*02'in iki kopyasını taşımak daha fazla artmış hastalık riski ile birlikteyken hastalığın erken yaşta ortaya çıkması ve tanısı veya hastalığın ciddiyetini tahmin etmede bir etkisi yoktur²⁸. Sessiz çölyak hastalığı, genel populasyona göre çölyak hastalarının kardeşlerinde görülme riski 24-48 defa daha fazladır. Erişkin kadınlar erkekler göre gluteni daha az tolere ederler²⁹. Yapılan bir çalışmada, epitel-yumyal hücre diferensiyasyon modelinde çölyak hastalığında ince barsak mukozasında kripi-villus aksındaki gen ekspresyonu değişikliklerinin çalışılmasının çölyak hastalığını araştırma yönünden faydalı olacağını göstermiştir⁵. Yapılan çalışmalar tümör nekroz faktör alfa, CELIAC1 ve CELIAC3 bölgelerinin de çölyak hastalığına yakınlıkta önemli olduğunu ortaya koymuştur²⁴. Bu çalışma da çölyak hastası bireylerin yakınlarının da mutlaka çölyak hastalığı açısından değerlendirilmesi gerektiğini, özellikle hastalara verilecek olan genetik danışmanlıkta aile yakınlarının yer almasının önemli olduğunu göstermektedir, ayrıca hastalık literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmiştir.

Yazışma Adresi: Gülay CEYLAN

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Tel: 0312 291 25 25

E-mail: nil_ccy@yahoo.com

KAYNAKLAR

- 1- Hin H, Bird G, Fisher P. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1998; 318: 164-167.
- 2- Esposito C, Caputo I, Troncone R. New therapeutic strategies for coeliac disease: tissue transglutaminase as a target. *Curr Med Chem* 2007;14:2572-2580.
- 3- Kaukinen K, Collin P, Holm K. Small bowel mucosal inflammation in reticulín or gliadin antibody positive patients without villous atrophy. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:944-949.
- 4- Presutti RJ, Cangemi JR, Cassidy HD. Celiac disease. *Am Fam Physician* 2007;76:1795- 1802.
- 5- Juuti-Uusitalo K, Mäki M, Kainulainen H. Gluten affects epithelial differentiation-associated genes in small intestinal mucosa of coeliac patients. *Clin Exp Immunol* 2007;150:294-305.
- 6- Rewers M, Liu E, Simmons J. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:197-214.
- 7- Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128:47-51.
- 8- Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005;142:289-298.
- 9- Mearin ML, Ivarsson A, Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:441-452.
- 10- Babron MC, Nilsson S, Adamovic S. European Genetics Cluster on Coeliac Disease. Meta and pooled analysis of European coeliac disease data. *Eur J Hum Genet* 2003;11:828-834.
- 11- Van Heel DA, Hunt K, Greco L. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:323-339.
- 12- Nistico L, Fagnani C, Coto I. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006;55:803-808.
- 13- Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007;37:86-105.
- 14- Goldberg D, Kryszak D, Fasano A. Screening for celiac disease in family members: is followup testing necessary? *Dig Dis Sci* 2007;52:1082-1086.
- 15- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362:383-391.
- 16- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T. Prevalence of celiac disease in at-risk and not at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163:286-292.
- 17- LoW, Sano K, Lebowhl B. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48:395-398.
- 18- Grover R, Puri AS, Aggarwal N. Familial prevalence among first-degree relatives of celiac disease in North India. *Dig Liver Dis* 2007;39:903-907.
- 19- Lopez HM. Screening of celiac disease in first-degree relatives. *Med Clin (Barc)* 2003;120:132-134.
- 20- Hermann C, Krikovszky D, Vásárhelyi B. Polymorphisms of the TNF-alpha gene and risk of celiac disease in T1DM children. *Pediatr Diabetes* 2007;8:138-141.
- 21- Sheiner E, Peleg R, Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 2006; 129:41-45.
- 22- Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbohm A. Coeliac disease in the father and risk of adverse pregnancy outcome: A population-based cohort study. *Scand J Gastro* 2006; 41:178-185.
- 23- Bourgey M, Calcagno G, Tinto N. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut* 2007;56:1054-1059.
- 24- Capilla A, Donat E, Planelles D. Genetic analyses of celiac disease in a Spanish population confirm association with CELIAC3 but not with CELIAC4. *Tissue Antigens* 2007;70:324-329.
- 25- Wolters VM, Verbeek WH, Zhernakova A. The MYO9B gene is a strong risk factor for developing refractory celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1399-405.
- 26- Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008;103:190-195.
- 27- Goel GK, Pokharna RK, Khatri PC. Prevalence of celiac disease in first-degree siblings of celiac disease patients. *Indian J Gastroenterol* 2007;26:46.
- 28- Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT. HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1406-1412.
- 29- Bardella MT, Elli L, Velio P. Silent celiac disease is frequent in the siblings of newly diagnosed celiac patients. *Digestion* 2007;75:182-187.