

# İki Ailede Çölyak Hastalığının Belirlenmesinde İnsan Lökosit Antijen Doku Gruplarının Önemi

## Importance of the Human Leukocyte Antigen Tissue Type in Detecting Celiac Disease in Two Families

Ömer Faruk Beşer, Tülay Erkan, Fügen Çullu Çokuğraş, Tufan Kutlu

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye



### Öz

Çölyak hastalığının (ÇH) insan lökosit antijeni (İLA) genleri ile güçlü bir ilişkisi vardır. Özellikle İLA-DQ2.5 ve İLA-DQ8 yapısında lökosit antijeni taşımayanlarda ÇH görülme ihtimali oldukça düşüktür. Bu çalışmada, ÇH olan iki aile olgusu sunulmakta ve hastalığın ailesel olabileceği gösterilmektedir. Ailesel olma durumunun belirlenmesinde İLA doku grupları önemlidir ve aile tarama testleri yapılarak erken tanı söz konusu olabilir. Sunmuş olduğumuz her iki ailedeki hastaların kardeşlerinde ve babalarında hiçbir yakınma ve klinik bulgu olmayıp hastalığın tanısı sadece aile taraması sonrasında koyulmuştur. İLA doku gruplarının saptanması tüm aile bireylerine uygulanmıştır. Her iki ailede de hastalar, kardeşler ve babalarda aynı İLA doku grubu (HLADR3-DQA1\*0501-DQB1\*0201) saptanmış olup, annelerde bu doku grubu saptanamamıştır. ÇH belirli İLA grupları ile ilişkilidir ve genetik yatkınlık mevcuttur. Bu nedenle aile bireylerinden herhangi birisinde ÇH saptanması durumunda diğer aile fertlerinde hiçbir yakınma olmasa da tarama yapılmalıdır. Diğer yandan semptomu olan ve serolojik testleri yüksek düzeyde pozitif saptanan hastalarda İLA doku tipinin belirlemesi hastalıktan şüphelenmede oldukça önemlidir.

### Abstract

Celiac disease (CD) is strongly related to human leukocyte antigens (HLA) genes. The incidence of CD is very low in patients without the HLA-DQ2.5 and HLA-DQ8 leukocyte antigens. This study presents two families with CD and shows that the disease might be familial. The determination of HLA tissue groups is important and family screening tests may lead to early diagnose of the disease. In both of the families, the patients' siblings and fathers were asymptomatic, but diagnoses were made after family screening tests. HLA tissue typing was performed in all family members. The patients, siblings and fathers carried the HLADR3-DQA1\*0501-DQB1\*0201 tissue groups in both two families while this tissue group was not present in the mothers. As CD is strongly related to certain HLA groups and has a genetic predisposition, all members of a family must be screened when a case of CD is diagnosed in any family member. On the other hand, the determination of the HLA tissue type in patients with both symptoms and very positive serologic tests is important in terms of suspicion of the disease.

### Anahtar kelimeler

Çocuk, Çölyak hastalığı, insan lökosit antijenleri

### Keywords

Children, Celiac disease, human leukocyte antigens

Geliş Tarihi/Received : 06.08.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 19.08.2015

DOI:10.4274/jcp.72691

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Ömer Faruk Beşer, İstanbul Üniversitesi,  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı  
ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk  
Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme  
Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 506 556 66 23  
E-posta: ofbeser@gmail.com

## Giriş

Çölyak hastalığı (ÇH), glüten içeren gıdaların tüketimi sonucu duyarlı bireylerin ince barsağında gelişen yaygın iltihabi bir hastalıktır. Çocukluk yaş grubunda ince barsakta emilim bozukluğu yapan nedenlerin başında gelmektedir (1). Hastalığın görülme oranı etnik kökene bağlı olarak değişmekle birlikte ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada Türk çocuklarındaki sıklığı 1:212 olarak saptanmıştır (2). Genetik, çevresel ve immün sistem ile ilgili bozukluklar hastalığın etiolojisinde rol oynamaktadır. ÇH'nin insan lökosit antijeni (İLA)-DQ2.5 ve İLA-DQ8 ile güçlü bir genetik ilişkisi vardır. İLA-DQ2.5 ve/veya İLA-DQ8 yapısında lökosit antijeni taşımayanlarda ÇH görülme sıklığı %5'in altında olduğundan riskli hastalarda İLA-DQ2.5 ve İLA-DQ8'in genetik taraması büyük değer taşımaktadır (3). Türk toplumundaki ÇH tanılı çocuklarda yapılan çalışmalarda İLA-B8, -DR1 B(3)-A25(10) ve -DQ2 sıklığının hastalık ile anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır (4,5).

Sunulan iki ailede; hastalığın ailesel olabileceğini, bunun belirlenmesinde İLA doku gruplarının önemini ve aile taraması ile de erken tanı olasılığının mümkün olabileceğini göstermeyi amaçladık.

## Olgu Sunumları

### Olgu 1

On iki yaşında kız hasta kilo alamama ve kabızlık yakınmaları ile başvurdu. Hastanın kabızlığı dört yaşından beri sürüyormuş ve iki yıldır da aralıklı karın ağrısı varmış. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı ve boyu 3. persantilin altında idi. Laboratuvar incelemelerinde; beyaz küre 6,800/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 10 g/dL, hematokrit %32,4, ortalama eritrosit hacmi (OEH) 67,4 fL, trombosit 392,000/mm<sup>3</sup>, aspartat aminotransferaz (AST) 33 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT) 41 IU/L, serum demir 17 ug/dL, demir bağlama kapasitesi 379 ug/dL, transferin doyumluk indeksi %4,4, ferritin 16 ng/mL (n=11-307), folik asit 5 ng/mL (n=4,5-18,7) saptandı. Antigliadin (AGA) immünoglobulin (Ig) A 134 eu/mL (n=0-15), AGA Ig G 175 eu/mL (n=0-20), anti-endomiziyal antikolar (EMA) Ig A 21 eu/mL (n=0-15), EMA Ig G 48 eu/mL (n=0-20) idi. Duodenumdan alınan biyopsiler sonucunda villüs atrofi, kript hiperplazisi

ve intraepitelyal lenfosit artışı saptadık. Hastaya ÇH tanısı koyduk ve glütensiz diyet tedavisi başladık. Altı ay sonraki kontrolde hemoglobin, demir ve ferritin değerlerinin düzeldiği ve hastada 6 kg ağırlık artışı olduğu görüldü.

Dokuz yaşındaki erkek kardeşinde hiçbir yakınma olmamasına rağmen taramada AGA Ig A 98,2 eu/mL, AGA Ig G 144 eu/mL, EMA Ig A 187 eu/mL, EMA Ig G 34,91 eu/mL saptandı. Gastroduodenoskopisinde duodenumdan alınan biyopsiler sonucunda villüs atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışı saptandı. Hastaya ÇH tanısıyla glütensiz diyet başlandı. Hastanın babasında AGA Ig A, IgG ve EMA Ig A, IgG değerlerinin yüksek olduğu görülünce gastroduodenoskopi yapıldı ve duodenal biyopsilerin histopatolojik incelemesi ile ÇH tanısı koyuldu. Annesinin tetkikleri normal sınırlarda görülmüştü.

Tüm ailede İLA doku tipleri tetkiki çalışıldı. Olgumuzda, erkek kardeşinde ve babasında İLADR3-DQA1\*0501-DQB1\*0201 doku gruplarının olduğu gösterildi ve İLA-DQ2'in pozitifliği saptandı. Ancak annesinde bu İLA doku grubu saptanamamıştır (Tablo 1).

### Olgu 2

Üç yaşında erkek hasta büyüme gelişme geriliği nedeniyle başvurdu. Daha önce birçok kez demir eksikliği anemisi nedeniyle demir tedavisi uygulanmış. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı ve boyu 3. persantilin altında idi. Laboratuvar incelemelerinde; beyaz küre

Tablo 1. Olgularda ve ailesinde insan lökosit antijen doku tipleri

Aile	İLA doku tipi	İLA doku grubu
Aile 1		
Hasta	İLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201	İLA-DQ2
Kardeş	İLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201	İLA-DQ2
Baba	İLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201	İLA-DQ2
Anne	---	---
Aile 2		
Hasta	İLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201	İLA-DQ2
Kardeş	İLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201	İLA-DQ2
Baba	İLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201	İLA-DQ2
Anne	---	---

İLA: İnsan lökosit antijen

9,200/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 13,5 gr/dL, hematokrit %41,7, OEH 67,9 fL, trombosit 432,000/mm<sup>3</sup>, AST 36 IU/L, ALT 21 IU/L, serum demir 12 ug/dL, demir bağlama kapasitesi 342 ug/dL, transferin doygunluk indeksi %3,5, ferritin 14 ng/mL saptandı. AGA Ig A 115 eu/mL, AGA Ig G 128 eu/mL, EMA Ig A>160 eu/mL, EMA Ig G 45 eu/mL idi. Duodenumdan alınan biyopsiler sonucunda villüs atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışı saptandı. Hastaya ÇH tanısıyla glütensiz diyet başlandı. Altı ay sonraki kontrolde hemoglobin, demir ve ferritin değerlerinin düzeldiği ve hastanın ağırlık artışının olduğu görüldü.

Sekiz yaşındaki erkek kardeşinde hiçbir yakınma olmamasına rağmen yapılan AGA Ig A>320 eu/mL, AGA Ig G 164 eu/mL, EMA Ig A>160 eu/mL, EMA Ig G 32 eu/mL saptandı. Duodenumdan alınan biyopsiler sonucunda villüs atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışı saptandı. Hastanın babasında AGA Ig A, IgG ve EMA Ig A, IgG değerlerinin yüksek olduğu görülünce gastroduodenoskopi yapıldı ve duodenal biyopsilerin histopatolojik incelemesi ile ÇH tanısı koyuldu. Annesinin tetkikleri normal sınırlarda idi. Tüm ailede İLA doku tipleri tetkiki çalışıldı. Olgumuzda, erkek kardeşinde ve babasında İLADR3-DQA1\*0501-DQB1\*0201 doku gruplarının olduğu gösterildi ve İLA-DQ2'in pozitifliği saptandı. Ancak annesinde bu İLA doku grubu saptanamamıştır (Tablo 1).

### Tartışma

ÇH'nin oldukça geniş klinik yelpazesi vardır. Barsak mukozasında hasar olduğundan dolayı emilim bozukluğu vardır. Hastalarda büyüme gelişme geriliği, ishal, karın şişliği, yağlı dışkılama gibi klasik belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Boy kısalığı, ağızdan tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, serum transaminaz yüksekliği, osteoporoz, infertilite, pubertede gecikme, dişte mine bozuklukları, 'dermatitis herpetiformis' ve vitamin eksiklikleri gibi sindirim sistemi dışı belirtiler de görülebilmektedir. Bir grup hastada ÇH uzun dönem semptomsuz olabilir ve yapılan tetkiklerle hastalık tesadüfen saptanabilir (6). Sunmuş olduğumuz her iki olgunun kardeş ve babalarında hiçbir yakınma, klinik bulgu yoktu. Hastalığın tanısı sadece aile taraması esnasında koyulmuştur. ÇH belirli İLA doku grupları ile ilişkilidir ve hastalığın genetik bir zemini vardır. Bu nedenle aile bireylerinden birisinde hastalık saptanması

halinde diğer aile fertlerinde hiçbir yakınma olmasa da hastalık taraması yapılmalıdır.

Yapılan bazı çalışmalarda, yakınması olup serolojik testlerin yüksek düzeyde pozitif saptandığı hasta grubunda sadece İLA doku gruplarının belirlenmesi ile hastalığın tanısının koyulabileceği önerilmektedir. Ancak aynı çalışmalarda serolojik belirteçlerin orta veya düşük düzeyde pozitif olması durumunda veya herhangi bir yakınması bulunmayan olgularda histopatolojik tanının gerekli olduğu ifade edilmektedir (7,8). ÇH'nin klinik yelpazesinin çok geniş olduğu ve serolojik testlerin de merkezler arasında farklılık göstermesi göz önüne alınırsa günümüzde hala duodenal biyopsilerin histopatolojik incelemesi, kesin tanının koyulması için gereklidir (1).

### Sonuç

Semptomu olup serolojik testlerin yüksek düzeyde pozitif olduğu hasta grubunda ve ailede ÇH tanılı bir birey bulunduğu durumda; İLA doku tipinin belirlenmesi hastalıktan şüphelenmede oldukça önemlidir. ÇH tanılı hastaların birinci derece akrabalarında yüksek risk grubundakileri belirlemek, hastalığın erken tanısı açısından oldukça faydalıdır.

### Etik

*Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.*

*Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.*

### Yazarlık Katkıları

*Cerrahi ve Medikal Uygulama: Tufan Kutlu, Ömer Faruk Beşer, Konsept: Ömer Faruk Beşer, Tufan Kutlu, Tülay Erkan, Fügen Çullu Çokuğraş, Dizayn: Ömer Faruk Beşer, Tufan Kutlu, Tülay Erkan, Fügen Çullu Çokuğraş, Veri Toplama veya İşleme: Ömer Faruk Beşer, Analiz veya Yorumlama: Ömer Faruk Beşer, Tufan Kutlu, Literatür Arama: Ömer Faruk Beşer, Yazan: Ömer Faruk Beşer.*

*Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.*

*Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.*

**Kaynaklar**

1. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:835-46.
2. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1512-7.
3. van Beek EM, Roelandse-Koop EA, Vijzelaar R, Yilmaz R, van Hoogstraten IM, Schreurs MW, et al. A multiplex assay to rapidly exclude HLA-DQ 2.5 and HLA-DQ8 expression in patients at risk for celiac disease. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1191-8.
4. Erkan T, Kutlu T, Yilmaz E, Cullu F, Tümay GT. Human leucocyte antigens in Turkish pediatric celiac patients. *Turk J Pediatr* 1999;41:181-8.
5. Tüystüz 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.
6. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 1):68-73.
7. Kurppa K, Salminiemi J, Ukkola A, Saavalainen P, Löytynoja K, Laurila K, et al. Utility of the new ESPGHAN criteria for the diagnosis of celiac disease in at-risk groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:387-91.
8. Klapp G, Masip E, Bolonio M, Donat E, Polo B, Ramos D, et al. Celiac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:251-6.