

ÇÖLYAK HASTALIĞINDA YENİLİKLER

Dr. Tülay Erkan

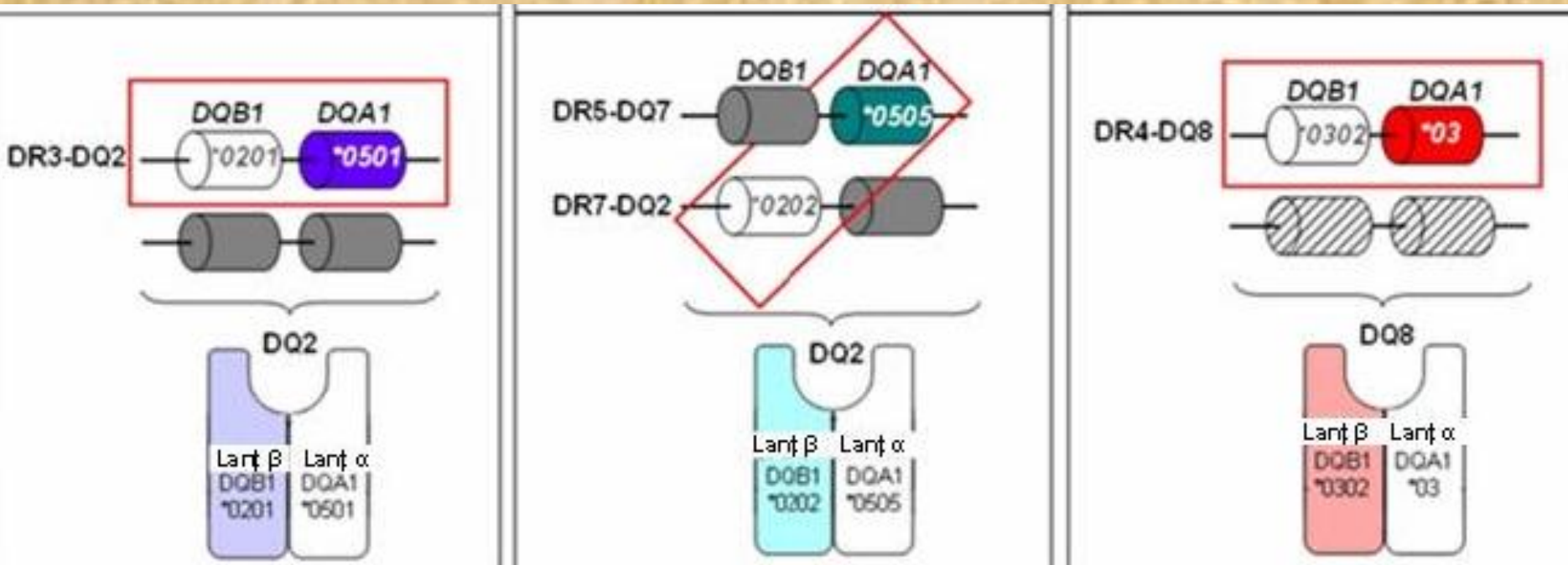
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk
Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD

TANIM

- Nadir bir enteropati
- Genetik olarak yatkın kişilerde çoklu organ tutulumu olan bir hastalık

TANIM

- HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 pozitif olan kişilerde hastalık daha sık



TANIM

- HLA dışı bölgelerin sayısı daha fazla (%60), ancak etkisi çok az
 - Daha önce düşünüldüğünün aksine hastalığın çok heterojen olduğunu düşündürüyor
- HLA bölgesinin etkisi çok fazla (%40)

TANIM

- ÇH'deki HLA dışı bölgelerin bir çoğu otoimmün hastalıklarda da bulunmaktadır
 - İntegrinler (2q31'de ITGA4 tarafından kodlanır)
 - Kemokinler
 - Sitokinler
 - Diğer almaçlar (4q27'de IL2 ve IL21, 2q11-2q12'de IL18RAP, 3q25-3q26'da IL12A, 3p21'de CCR1 ve CCR3)
 - Bazı proteinler

< %10

TANIM

- Tüm dünyada ÇH tanısı giderek artıyor
 - Hindistan, Çin

TANIM

- Tüm dünyada ÇH tanısı giderek artıyor
 - Hindistan, Çin

Dalgıç B, Sarı S, Baştürk B, Ensari A, Eğritaş O, Bükülmez A, Barış Z: Turkish Celiac Study Group.

Prevalence of **1/212** celiac disease in healthy

Turkish school children **%0,47** *Am J Gastroenterol*

2011; 106(8): 1183-1188. doi:10.1038/ajg.2011.183

TANIM

- Tüm dünyada ÇH tanısı giderek artıyor
 - Hindistan, Çin
- Çevresel etmenler
 - Erkenden glüten ile karşılaşma
4-7 ay arasında olmalı
 - Erkenden enteropatik virüslerle karşılaşma
Adenovirüs tip 12, HCV, C. Jejuni, G. Lamblia, enterovirüs, rotavirüs
 - Bağırsak florasında değişiklikler

TARAMA

Grup 1

Bir şekilde açıklanamayan bulguları olan çocuk ve ergenler

Grup 2

Risk grubunda olan ancak bulgusu olmayan çocuk ve ergenler

TARAMA

Grup 1

- Kronik/aralıklı ishal
- Yorgunluk, kilo kaybı
- BGG, ergenliğin gecikmesi
- Amenore, Fe eksikliği anemisi
- Kusma, bulantı
- Kronik karın ağrısı, karında şişlik
- Kronik kabızlık,
- Ağızda yineleyen aftöz stomatit
- Dermatitis herpetiformis benzeri döküntüler
- Osteopeni/osteoporoz
- Yüksek transaminaz

TARAMA

Grup 2

- Tip 1 diyabet,
- Down sendromu,
- Turner sendromu,
- Williams sendromu,
- Selektif IgA eksikliği,
- Otoimmün tiroid ve otoimmün karaciğer hastalıkları
- Birinci derece yakınlarda da
 - %2,8-17,2 (1.derece yakınlarda)
 - %2,6-19,5 (2. derece yakınlarda)

tarama önerilmektedir

PATOJENEZ

- Glütenele reaktif hale gelmiş CD4⁺ T hücreleri ÇH'deki esas hasardan sorumlu immünolojik yöneticidir.
- Bu hücreler IFN- γ ve IL-21 içeren sitokinleri salgılatarak bağışıklık sistemini kontrol altında tutar.
- IL-15'in IL-21 üretimini artırdığı , hastaların biyopsilerinde de IL-21'in arttığı, ancak IL-17A'nın artmadığı gösterilmiştir.

Sarra M, Cupi ML, Monteleone I, et al. IL-15 positively regulates IL-21 production in celiac disease mucosa. Mucosal Immunol 2013; 6: 244-55.

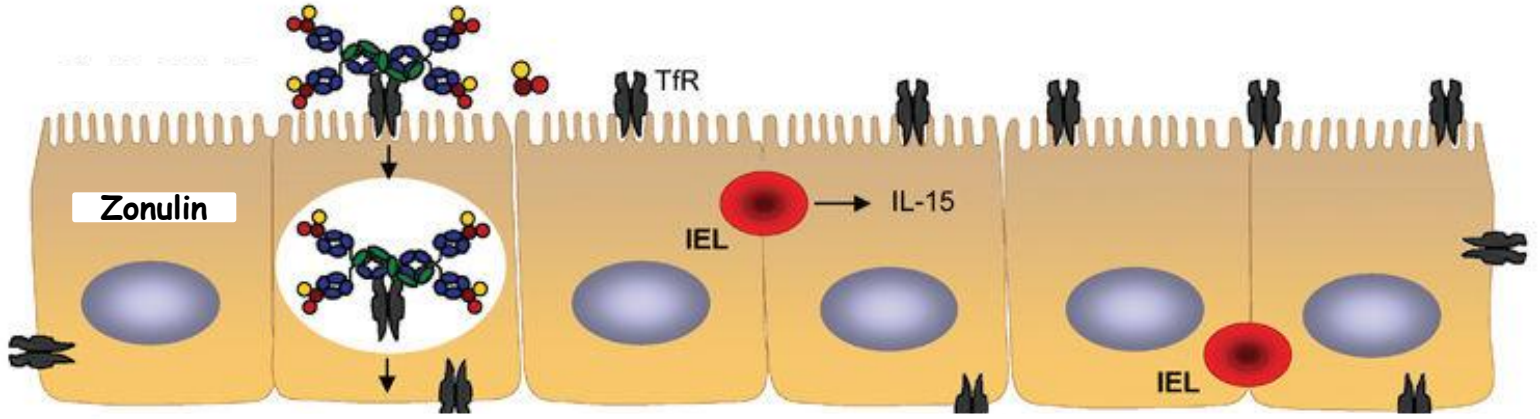
Van Leewen MA, Lindenberg-Kortleve DJ, Raatgeep HC, et al. Increased production of interleukin-21, but not interleukin-17A, in the small intestine characterizes pediatric celiac disease. Mucosal Immunol 2013; 6: 1202-1213

Bağırsak
lümeni



Gliadin peptitleri

Epitel
hücreleri

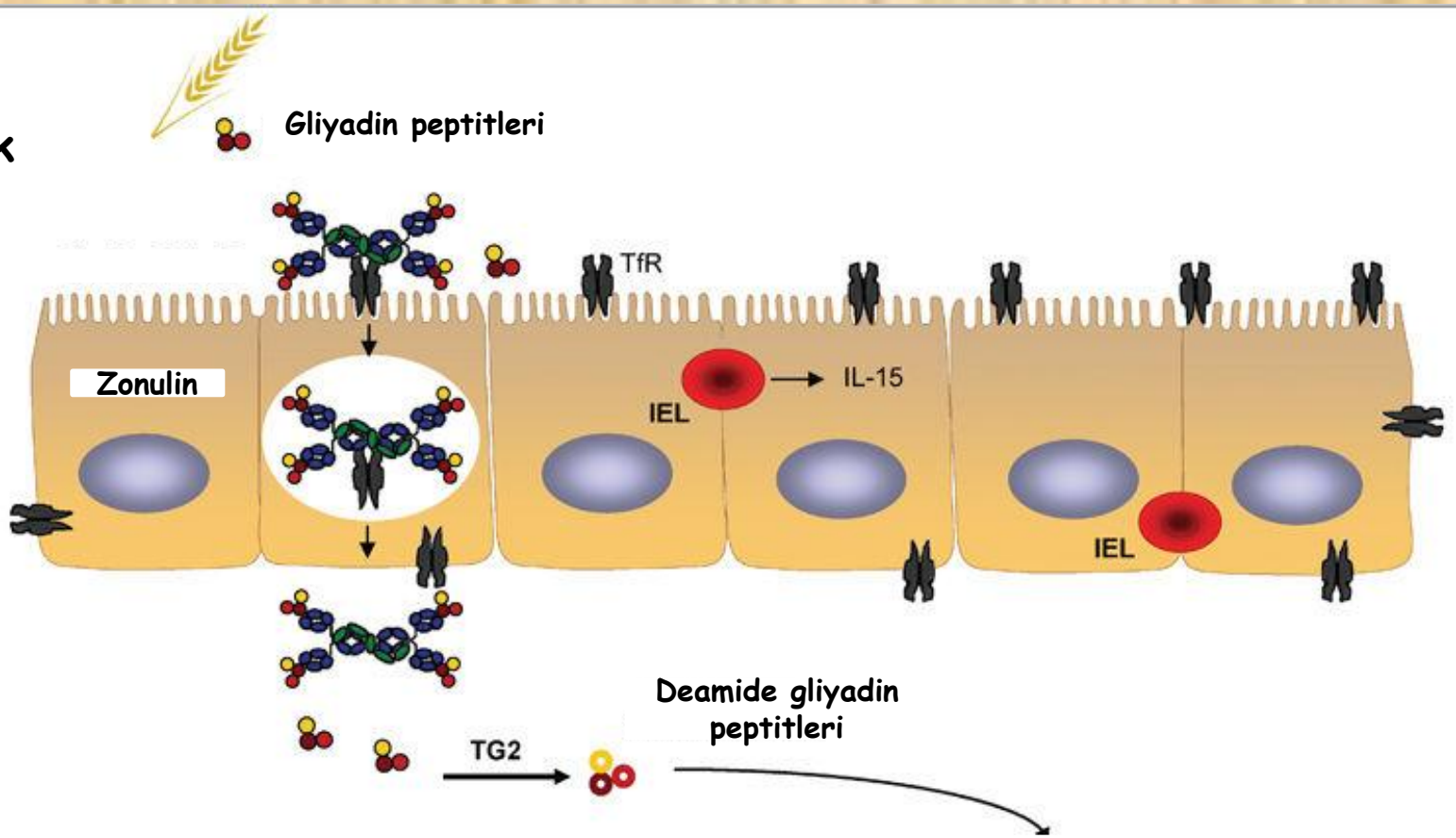


Lamina
propriya

Bağırsak
lümeni

Epitel
hücreleri

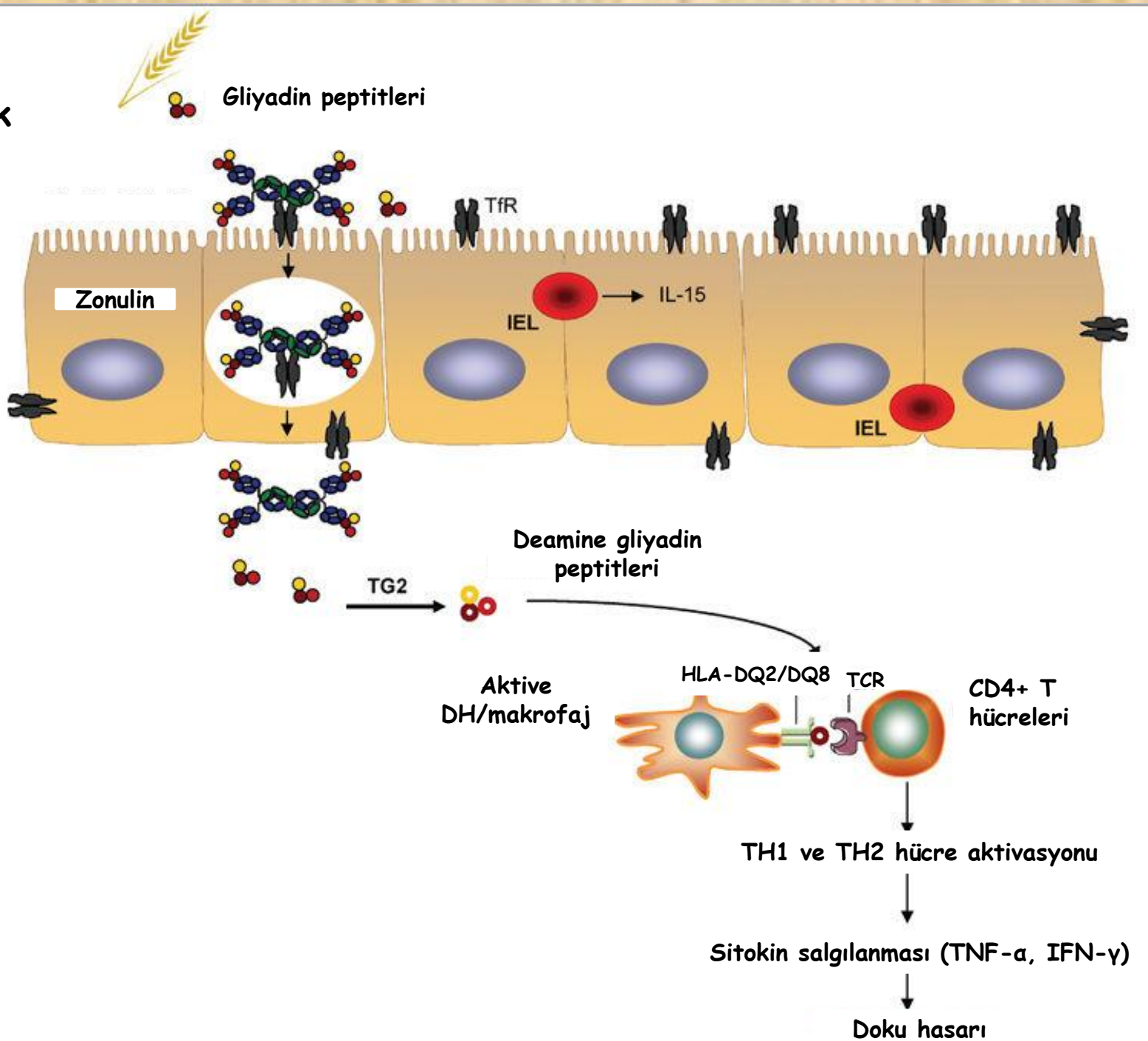
Lamina
propriya



Bağırsak
lümeni

Epitel
hücreleri

Lamina
propriya



PATOJENEZ

- B-hücre almaçlarının otoantijen TG2'yi nasıl tanıdığına dair çalışmalar yapılmaktadır
- Ağızdan glüten "challenge" yapılan hastalarda hızlı bir şekilde $CD14^+CD11c^+$ birikimi olmaktadır
- Daha önce bilindiğinin aksine plazmositoid dendritik hücreler bağırsak mukozasında nadiren bulunup çölyaklı hastalarda düzelmez

Iversen R, Di Niro R, Starnaes J, et al. Transglutaminase 2-specific autoantibodies in celiac disease target clustered, N-terminal epitopes not displayed on the surface of cells. J Immunol 2013; 190: 5981-91.

Raki M, Beitnes AC, Lundin KE, et al. Plasmacytoid dendritic cells are scarcely represented in the human gut mucosa and are not recruited to the celiac lesion. Mucosal Immunol 2013; 6: 985-92.

TANI

- **Anti-TG2 ve serum IgA düzeyleri**

Çocukluktan ergenliğe kadar olan dönemde ÇH tanısında kullanılan her antikor düzeyi EMA ya da histoloji ile doğrulanmalıdır

- Normalde çölyak antikorları negatif olup kliniği ÇH'yi düşündüren özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda gliyadin peptitlerinin deamide şekillerine karşı olan antikorlar bakılabilir (DGP)

Tanı için artık AGA'lar önerilmiyor

Dışkıda hiçbir antikor testi tanı için kullanılmamalı

TANI

- Herhangi bir antikor türünün IgA sınıfı negatifse bulgular ÇH ile açıklanamaz
- Bu durumda belli koşullar dışında ÇH için ileri tetkike gerek yoktur
 - <2 yaş
 - Glüten tüketiminin az olması
 - Kliniğin ağır olması
 - Aile öyküsü ya da diğer yatkınlık
 - İmmün baskılayıcı tedavi

TANI

- Anti-TG2, EMA, anti-DGP antikorları negatif, kliniği ÇH'yi düşündüren olgularda ince bağırsak biyopsisi ve HLA-DQ testi önerilmektedir.
 Bulbusdan en az 1, duodenum 2. veya 3. bölümünden en az 4 biyopsi
- Eğer biyopsiler ÇH ile uyumlu ancak HLA-DQ2/DQ8 negatif ise ÇH hastalığı dışında bir enteropati (besin alerjisi, otoimmün enteropati) düşünülmelidir.
- Bu hastalarda ÇH tanısı ancak yineleyen biyopsiler sonucunda pozitif bir "challenge" diyetinden sonra konulabilir.

TANI

- Eğer herhangi bir tetkik sırasında önce biyopsi alınmış ve biyopsiler ÇH ile uyumlu ise (Marsh sınıflaması 1-3), antikor (anti-TG2, <2 yaş ise anti-DGP) ve HLA doku tipi bakılmalıdır
- Eğer antikorlar ve/veya HLA-DQ2/DQ8 negatif ise, ÇH hastalığı dışında bir enteropati (besin alerjisi, otoimmün enteropati) düşünülmelidir.

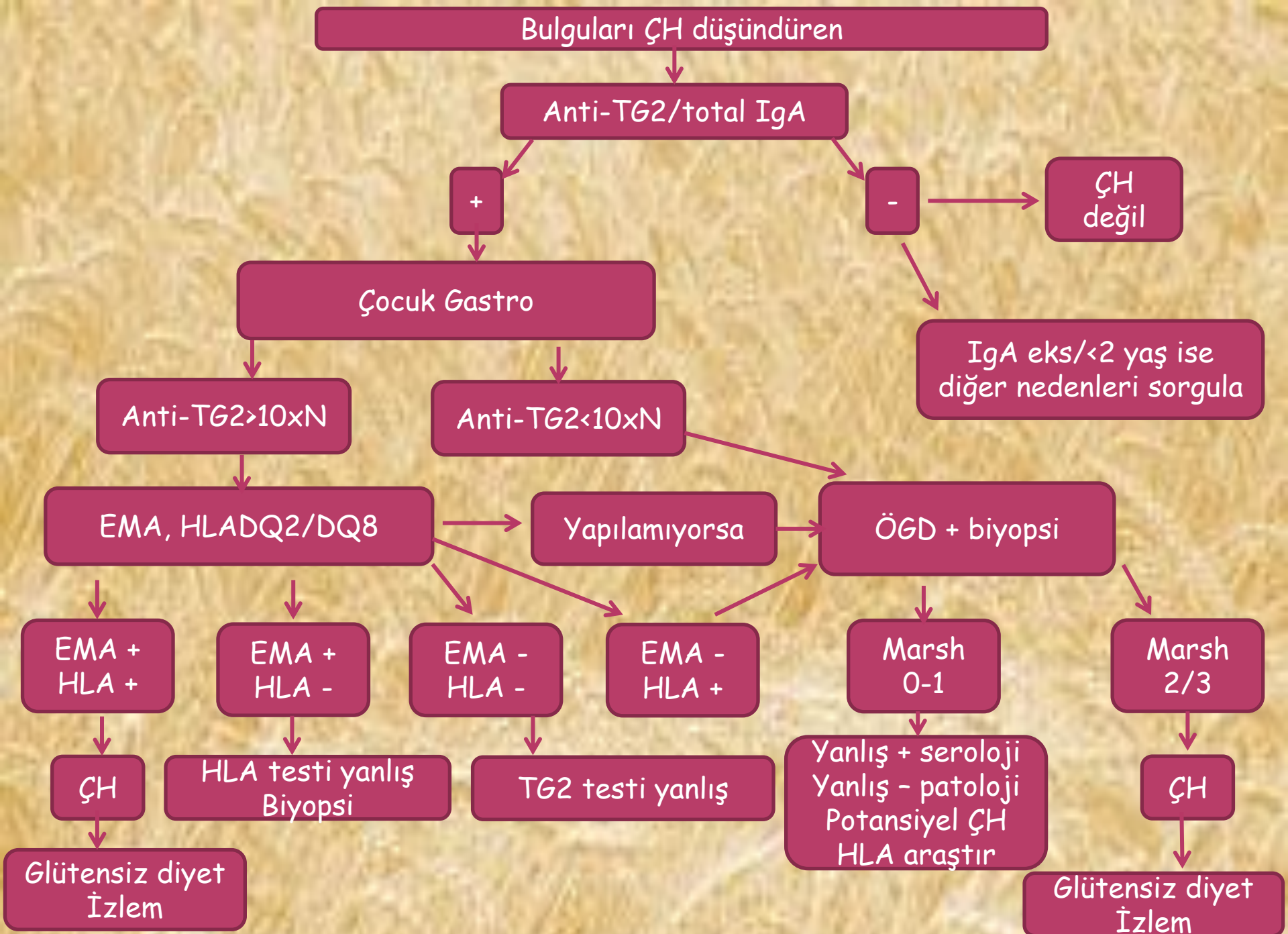
TANI

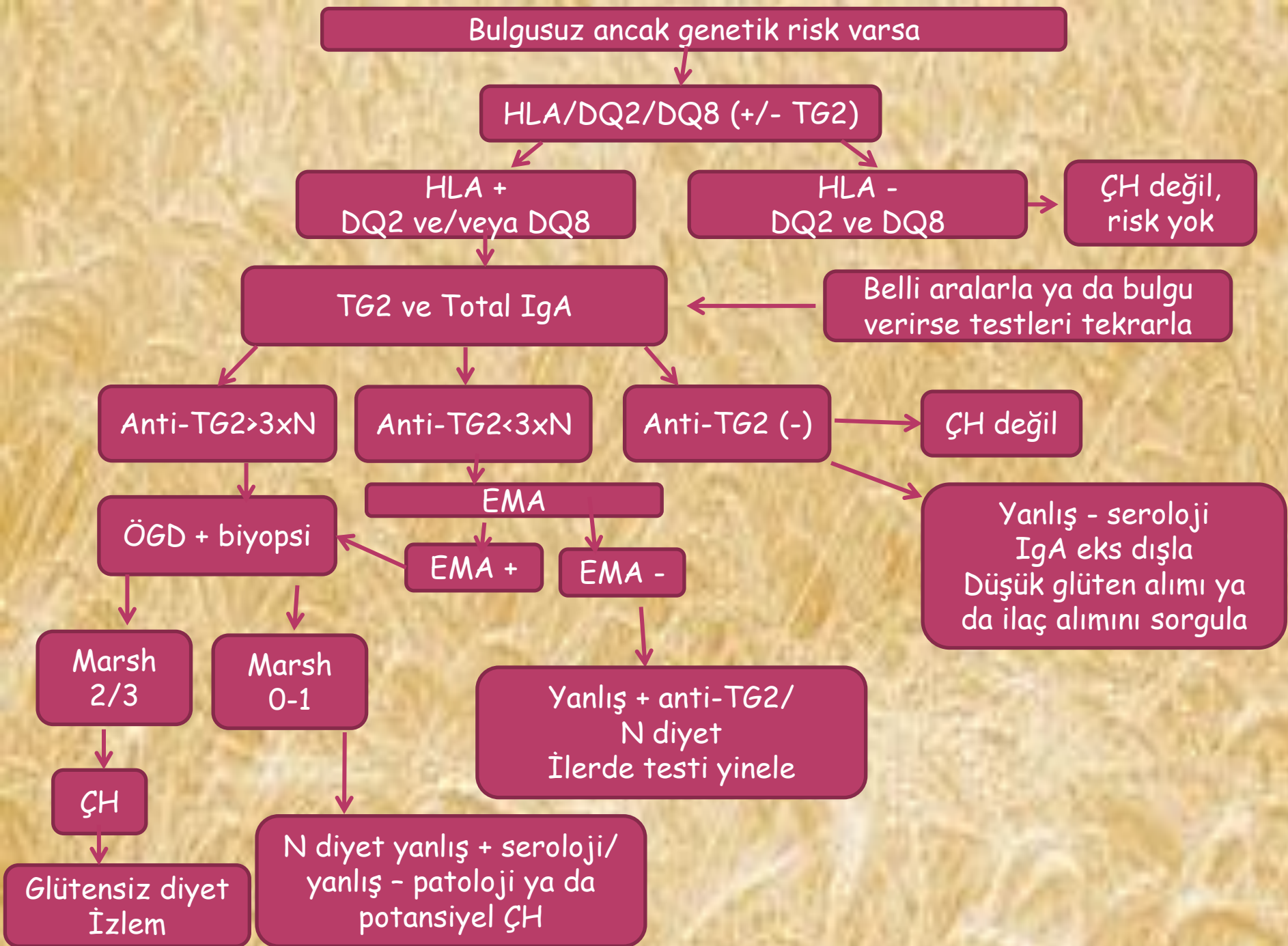
- Antikor düzeyleri çok yüksek olmayan ($< 3 \times N$) bulgu vermeyen bir olguda EMA bakılmalıdır.
- EMA pozitif ise biyopsi alınmalıdır
- EMA negatif ise normal diyet altında 3-6 ay ara ile antikor düzeyi izlenmelidir.

TANI

- Histolojik bulguların ÇH'ye özgül olmaması,
- Yama tarzında tutulum olması,
- Dokunun hazırlanmasına bağlı olarak yorumların farklılık göstermesi nedeniyle

Günümüzde tanıda HLA bakılması giderek daha fazla anlam kazanıp, patolojinin değeri giderek daha azalmaktadır.





TANI

Anti-TG2
EMA
HLA-DQ2/8

150 hasta

116 hastada
üçlü test (+)

34 hastada
üçlü test (-)

113 hasta ÇH

İzlem sonrası
3 hasta ÇH

22 hasta
ÇH

9 hasta
ÇH değil

3 hasta
izlemde

ANCAK.....

- 2 yaş, kız çocuk
- Akut viral gastroenterit sonrası kr. ishal
- Anti-TG2 > 10xN
- EMA (+), AGA IgA/IgG (+)
- HLA-DRB1*0301, DQB1*0201/DRB1*10, DQB1*501
- 5 hafta sonra ishal düzelmiş.
- Anti-TG2, EMA ve AGA (+)'liği devam.
- Biyopsi: N (Marsh 0)
- 18 ay sonra bakılan antikorlar negatif.
- Hasta hep normal diyet almış.

Biyopsisiz ÇH tanısı koyarken dikkat !!!

GELİŞMİŞ ENDOSKOPIK TETKİKLER

- Su tutma tekniği
- Kromoendoskopi
- Videokapsül endoskopi
- Balonun eşlik ettiği endoskopi
- "Microscale" endoskopi

SINIFLAMA

- Klasik
 - Atipik
 - Asemptomatik
 - Sessiz
 - Potansiyel
- SS bulgu ve belirtileri olanlar (kronik ishal)
 - SS dışı bulgu ve belirtisi olanlar
Anemi, nöropati, kemik yoğunluğunun azalması, kırık riskinin fazla olması

SINIFLAMA

- **Sessiz ÇH**

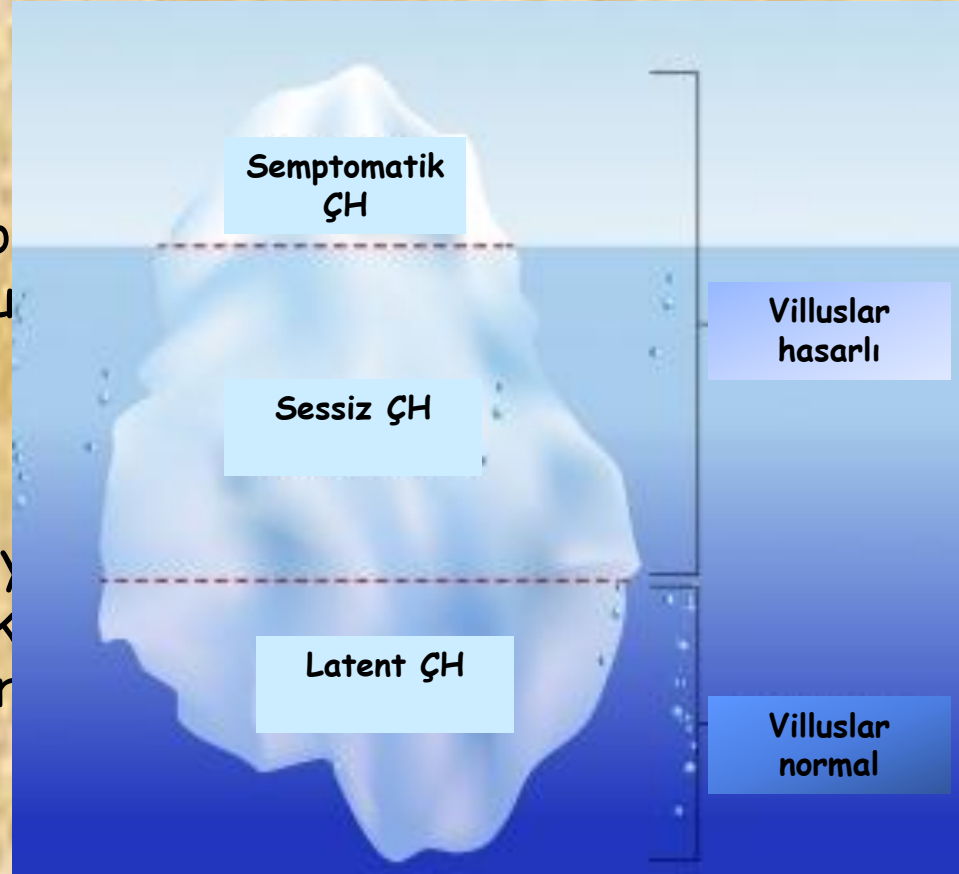
- Antiko uyumlu

- **Latent ÇH**

- HLA uy destek olabilir

- **Potansiyel ÇH**

- Antikor ve HLA uyumlu, ancak patoloji destekleyici değildir



SINIFLAMA

- Çocuklarda da bulgular sindirim sistemi bulgularından sindirim sistemi dışı bulgulara kaymaktadır.

REFRAKTER ÇÖLYAK HASTALIĞI

- ÇH'nin ölümcül komplikasyonudur
- Düzgün diyete rağmen VA düzelmez
 - RÇH-1: malin olmayan grup (tiyoguanin 😊)
 - RÇH-2: malin grup (kladribin+otolog kök hücre nakli iyi gibi)
- Diyetle mukoza iyileşmesi olmadığında lenfoproliferatif malinite riski artıyor.

TEDAVİ



- Glütensiz diyet
- Diğer tedavi seçenekleri
 - Diyet değişiklikleri
 - Emilimde değişiklikler
 - Antijen sunumunun engellenmesi
 - Enflamasyonun değiştirilmesi
 - Lenfositlerin engellenmesi
 - Toleransın artırılması ve immünomodülasyon
 - Diğer

TEDAVİ

✓ Buğday benzerleri

- İmmünojenik peptitleri olmayan buğday türleri
- Çok düşük α ve β glüten içeren buğday türleri
- Glüten yerine psyllium kullanılması



✓ Glüten detoksifikasyonu

- Lactobasil ile probiyotik kullanılması
- Gliyadin parçacıklarının mikroorganizmalarının protil endopeptidazı (PEP) ile temizlenmesi
- Ağızdan proteaz verilmesi
Dirençli glüten proteinlerinin parçalanmasını artırır
ALV003 (2 endopeptidaz birlikte kullanılıyor/Faz 1)
- Uyarıcı epitoplara polimerlerle uzaklaştırılması

Bağırsak boşluğu



Glüten peptit

Endopeptidaz



Değiştirilmiş glüten



Glüten bağlayıcı



Lamina propriya

TEDAVİ

- Glütensiz diyet

- ✓ Zonulin epitel geçirgenliğinde rol oynuyor
- ✓ ÇH'de oldukça artmış bulunuyor
- ✓ ZOT (zonula occludens toxin)'den türetilen bir oktapeptid (AT-1001) almaç blokajı yaparak zonulin'i antagonize ediyor (Faz II aşamasında)
- ✓ Larazotid asetat
Ağızdan kullanılan bir peptit
«tight junction» açılmasını önler

Bağırsak boşluğu

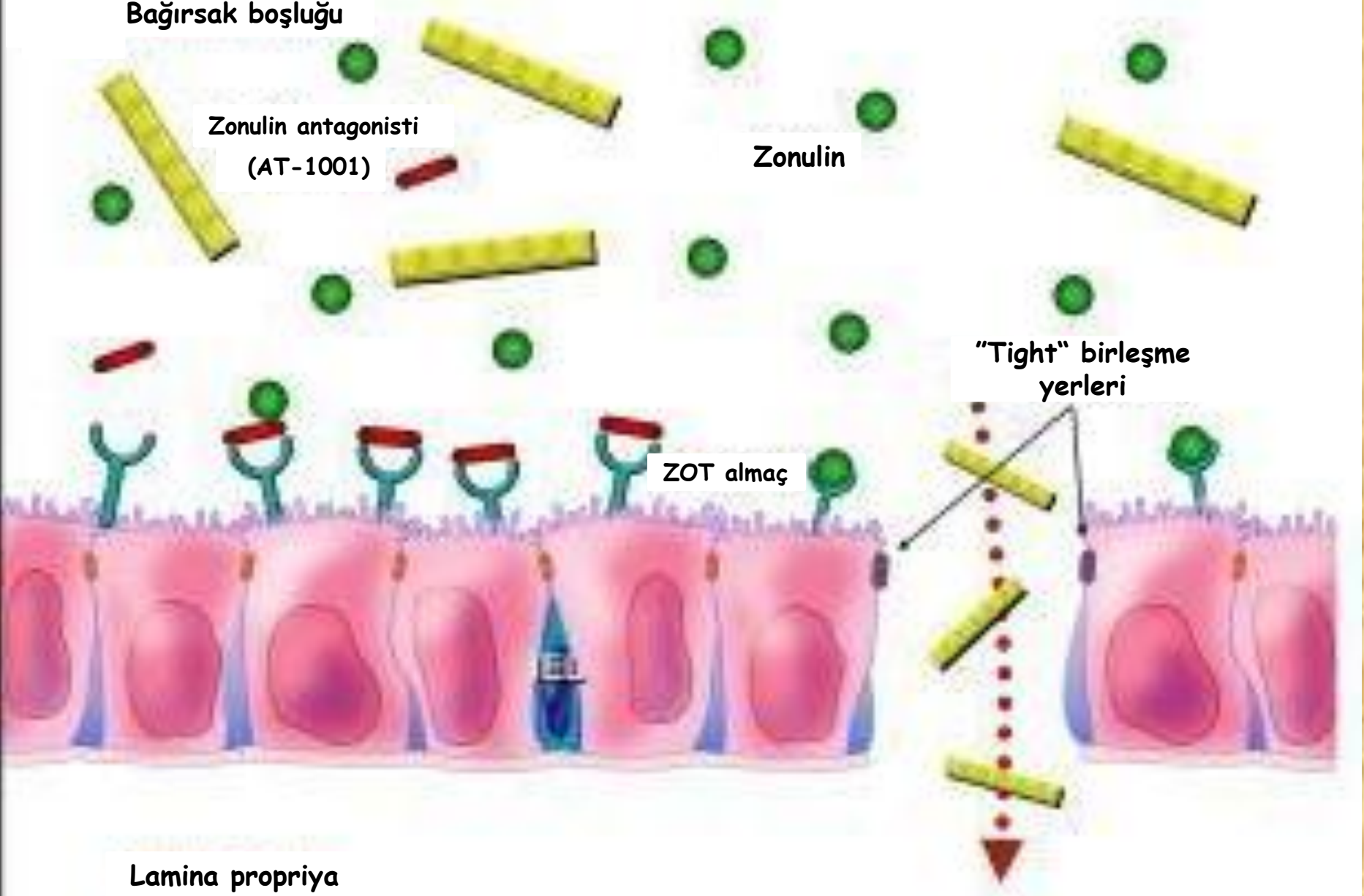
Zonulin antagonisti
(AT-1001)

Zonulin

"Tight" birleşme yerleri

ZOT almaç

Lamina propriya



TEDAVİ

• Glütensiz diyet

- ✓ Doku transglütaminazın engellenmesi (TG2 inhibitörleri)
 - Sistamin
 - 2-[(2-oksopropil)tiyo] imidazolyum türevleri
 - L-682777
 - R-283
 - Dihidroizoksazol bileşikleri (KCC009)
- ✓ ÇH'ye özgül HLA'nın engellenmesi
 - Gliyadin ile HLA moleküllerinin bağlanması engellenebilir
 - Gliyadin peptitlerinin yapısı değiştirilebilir (siklik/dimerik peptitler)
 - Nanopeptit kullanımı

Bağırsak boşluğu



Lamina propriya

TEDAVİ

- Glütensiz diyet
- Diğer tedavi seçenekleri

- ✓ Anti-enflamatuar bileşikler
 - Budezonid
 - Meselamin
- ✓ Anti-IFN- γ / anti-TNF- α
- ✓ Anti IL-15
- ✓ IL-10

Bağırsak boşluğu



Lamina propriya

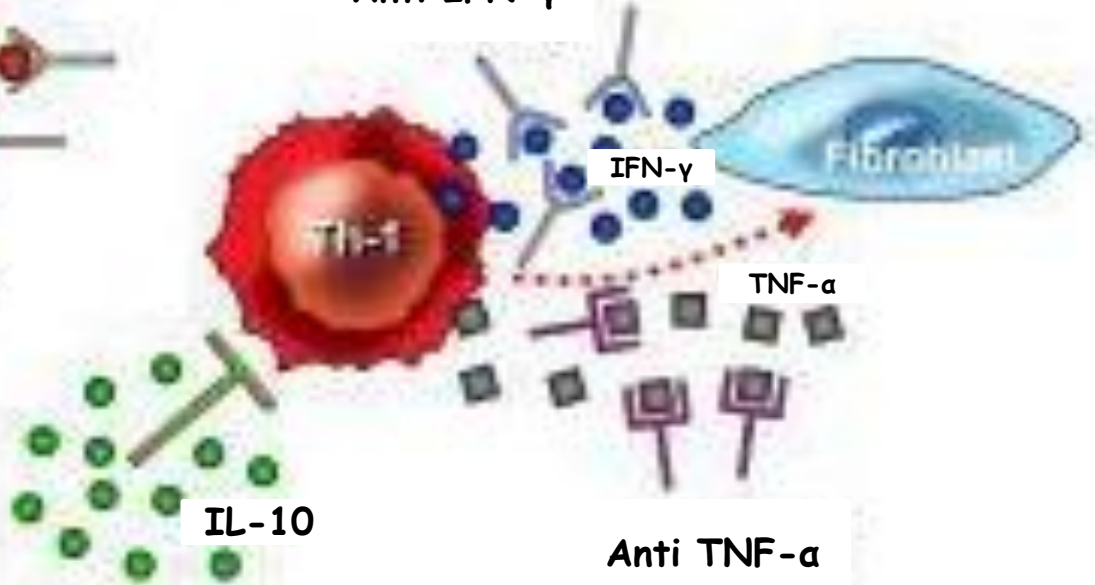
Anti IL-15



IL-15

NKG2D

Anti IFN-γ



IFN-γ

Fibroblast

TNF-α

IL-10

Anti TNF-α

TEDAVİ

• Glütensiz diyet

- ✓ İntegrin $\alpha_4\beta_7$ ve Mukozal adresin hücre adezyon molekül 1 (MAdCAM-1)
Damar endotel hücrelerinde bulunur
Lenfositlerin bağırsak mukozasına göçü için gerekli
- ✓ Kemokin ligand 25 (CCL25)
T lenfosit üzerindeki CCR9'a bağlanır
- ✓ CXCL10 CXCR3'e bağlanır

Bağırsak boşluğu



Lamina propriya

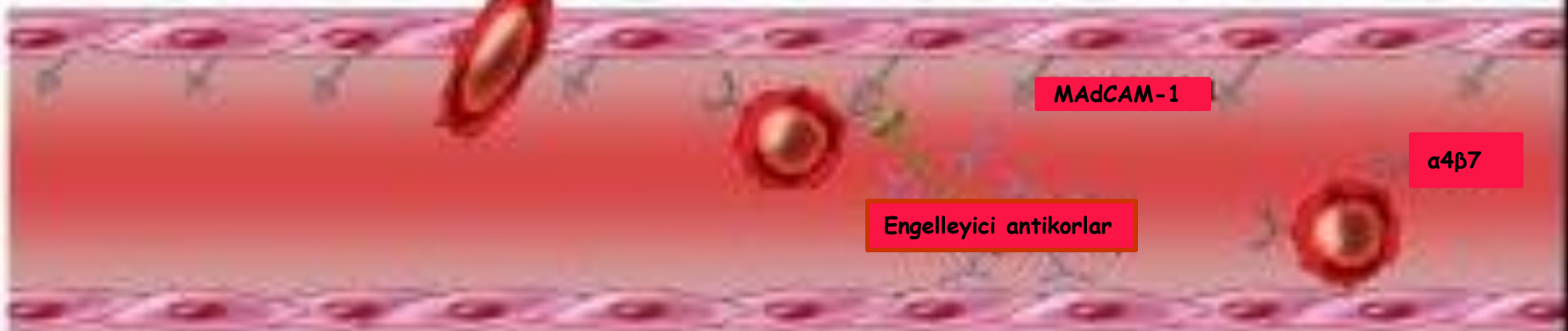
CCL25



CCR9



Engelleyici antikorlar



MAdCAM-1

$\alpha 4\beta 7$

Engelleyici antikorlar

TEDAVİ

- Glütensiz diyet

- ✓ Mukozal toleransın başlatılması

Düşük doz antijen: IL-10 ve TGF- β oluşur

Lenfositik anerji: T hücre/APC etkileşimi ile

Klonal delesyon: FAS aracılı apoptoz ile

Necator Americanus

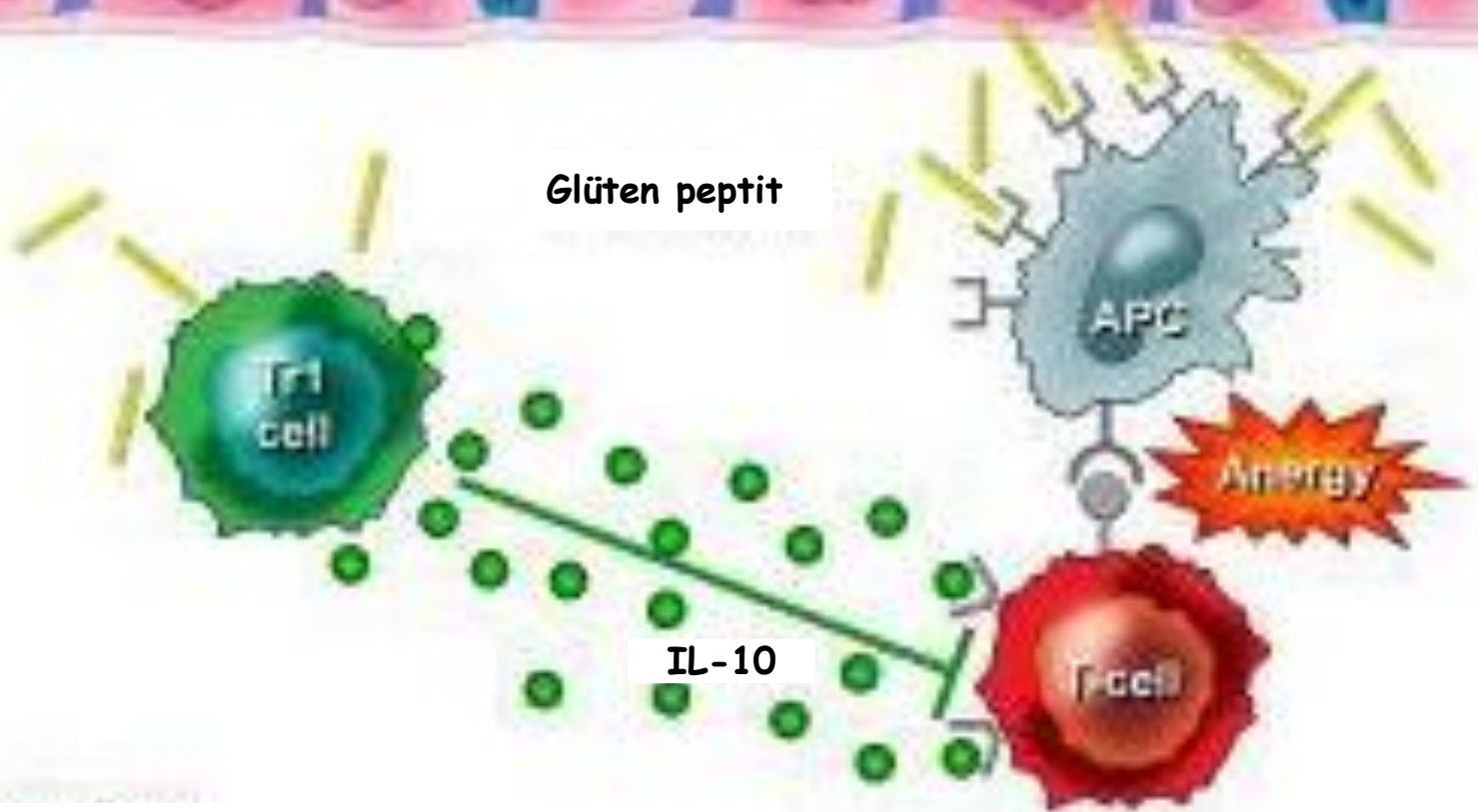
- ✓ Aşılama

Nexvax2 (Faz 1 çalışma)

Bağırsak boşluğu



Glüten peptit



Lamina propriya

TEDAVİ

- Glütensiz diyet
- Diğer tedavi seçenekleri

- ✓ Bağırsak mikroflorasının değiştirilmesi
- ✓ Epitel mitojeni (R-spondin 1)

- Diğer

TEDAVİ

- Aşı
- Antizonulin
- Peptidaz
- 1/5 sürede alternatif tedavi uyguluyorlar



İZLEM

- 6 ay-1 yıl aralıklı
- Hastanın diyetle uyumu
 - Kanda T-bet/pSTAT1 (transkripsiyon faktörleri) artışı
 - Dışkıda 33-mer gliyadin peptit epitopunu immün yolla gösterme
 - Bağırsakta yağ asidini bağlayan proteinin (I-FABP) serum düzeyi
- Diyetin glüten kontrolü
 - DSÖ: R5 monoklonal antikor kullanarak ELİSA ile
 - Protein olduğunda iyi çalışıyor
 - Peptitlerde kaçırabiliyor
 - ELİSA + mass spektrofotometri 😊

İZLEM

- Mukoza hasarında kullanılabilen belirteçler geliştirildi
- Sitokrom P450 3A4
 - Enterositlerde yüksek düzeyde bulunur
 - Simvastatin metabolizmasında kullanılıyor
- Tedavi edilmemiş ÇH'ler simvastatini metabolize edemiyor
- Glütensiz diyet sonrasında simvastatin metabolizması düzeliyor

DİKKAT ÇEKEN NOKTALAR

- Anemi ile başvuranlarda, ishal ile başvuranlara göre klinik daha ağır
- 15 yıldan fazla ÇH olan DM'lerde ölüm oranı 2,8 kat daha fazla
- Kontrolsüz ÇH olan gebenin bebeği düşük doğum tartılı doğuyor
- ÇH olan bayanlarda
 - Metabolik send
 - İnsüline bağımlı olmayan DM
 - Meme Ca
 - Endometriyum Ca
 - Over Ca

daha az görülüyor

NE DEĞİŞTİ ?

- Nadir
- Çok sık
- Bebeklik, erken çocukluk Her yaş
- Bağırsak hastalığı
- Çoklu organ tutulumu

•

- Çölyak hastalığında hastalık hali ve ölüm oranı eskiden düşünüldüğünden daha az

•

- Kesin tanı: Biyopsi
- Kesin tanı: Biyopsi

- Glütensiz diyet
- Glütensiz diyet
- Yeni tedaviler ?

EMEK, BARİŞ, EŞİTLİK, ÖZGÜRLÜK ve ADALET

1

MAYIS

