

# Çocuklarda Çölyak Hastalığı

**Prof. Dr. Yeşim Öztürk**

Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme  
ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı

2013, İzmir

# Çocuk

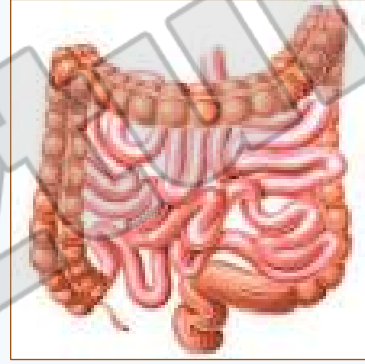


0-18 yaş

0-22-25 yaş..

yesimozturk.com

# Çölyak hastalığı - Glutene duyarlı bağırsak hastalığı



Az görülen bir ince bağırsak hastalığı iken son 20 yıl içinde sık görülen, sadece ince bağırsağı değil birçok organı tutan, güçlü genetik yatkınlık ile birlikte görülen bir hastalık

# Çölyak hastalığı

- Genetik olarak gluten ve gluten ilişkili prolaminlere duyarlı bireylerde görülen immün aracılı bir sistemik hastalık:

**Gluten alımıyla oluşan klinik tablo**

+

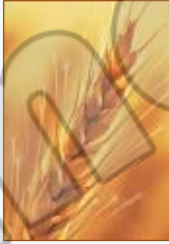
**Çölyak hastalığına özel kanda antikor varlığı (TG2, EMA, DGP)**

+

**HLA DQ2 ve HLA DQ8 haplotipleri varlığı**

# Gluten?

Gliadin+polipeptit



Buğday



Arpa



Çavdar



Yulaf

**Çölyak hastalığı nasıl oluşuyor?**

yesimozturk.com

# Yiyeceklerdeki gluten

Bağırsak lumeni

Mekanik stres  
Kimyasal hasar  
Enfeksiyonlar



Hücre hasarı

tTGase salınımı ve aktivasyon

Gluten deamidasyonu ve tTGase tarafından çapraz bağlanma

Otoimmünite

Çapraz reaksiyon aktivitesinde artma

Dendritik hücelere sunulma

Mukozal harabiyet

Hücre ölümü

HLA-DQ2/8

Proinflamatuar sitokin üretimi

Glutene, transglutaminaza ve diğer doku proteinlerine karşı antikor yapımı

Bakteriyel antijenlerle geç karşılaşma (IL-12)

Matur DC

CD4+ hücreleri

B hücresi

Antijen sunumu ve T hücre reseptör uyarılması

TH1 reaksiyonu

TH2 reaksiyonu

Yesim.com

# Çölyak hastalığı

- Toplumun genelinde sıklığı:

100 kişiden 1'inde  
1000 kişiden 5'inde

- 2.5-15 yaş aralığında sıklığı:

80 kişide 1  
300 kişide 1

- Türkiye'de >20 000 üzerinde okul çocuğunda (2011 yılı):

**212 çocukta 1 (biyopsi ile) 58 çocukta 1 (biyopsi olmadan)**





# Çölyak hastalığını ne zaman düşünelim?

<b>Nedeni bilinmeyen uzun süreli ya da tekrarlayan ishaller</b>	<b>Karında kramp ya da gerginlik</b>
<b>Büyüme geriliği</b>	<b>Sürekli kabızlık</b>
<b>Kilo kaybı</b>	<b>Yorgunluk</b>
<b>Boy kısalığı</b>	<b>Ağızda tekrarlayan ülserler</b>
<b>Puberte gecikmesi</b>	<b>Dermatitis herpetiformis benzeri cilt dök.</b>
<b>Kansızlık (Demir eksikliği)</b>	<b>Küçük travmalarla oluşan kemik kırıkları osteoporoz, raşitizm</b>
<b>Bulantı, kusma</b>	<b>Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk</b>
<b>Sürekli karın ağrısı</b>	

# Çölyak hastalığının taranması gereken durumlar

Birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı olanlar

Tip 1 şeker hastalığı olanlar

Otoimmün tiroid hastalıkları

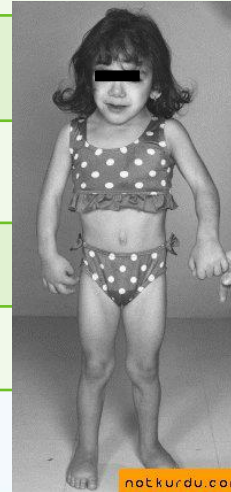
Otoimmün karaciğer hastalıkları

Down sendromu

Turner sendromu

William sendromu

Selektif IgA eksikliği

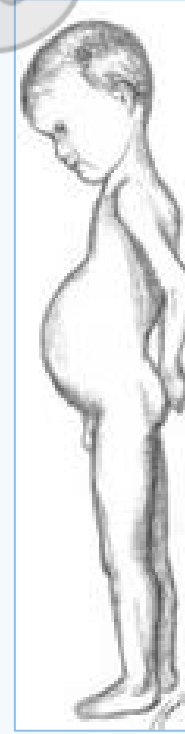


# Çocuklardaki belirtiler

yesimoztuirk.com

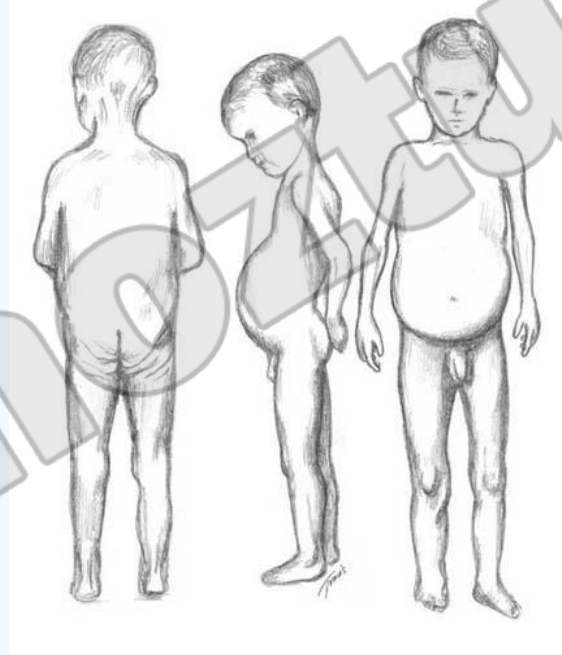
## Belirti ve bulgular (1)

- Karın şişliği
- Soluk, kötü kokulu, hacimli dışkılama
  - Köpüklü, yağlı, parlak..
  - Pişik
  - İshal yokluğu hatta normal dışkılama !



## Belirti ve bulgular (2)

- Kilo kaybı



## Belirti ve bulgular (3)

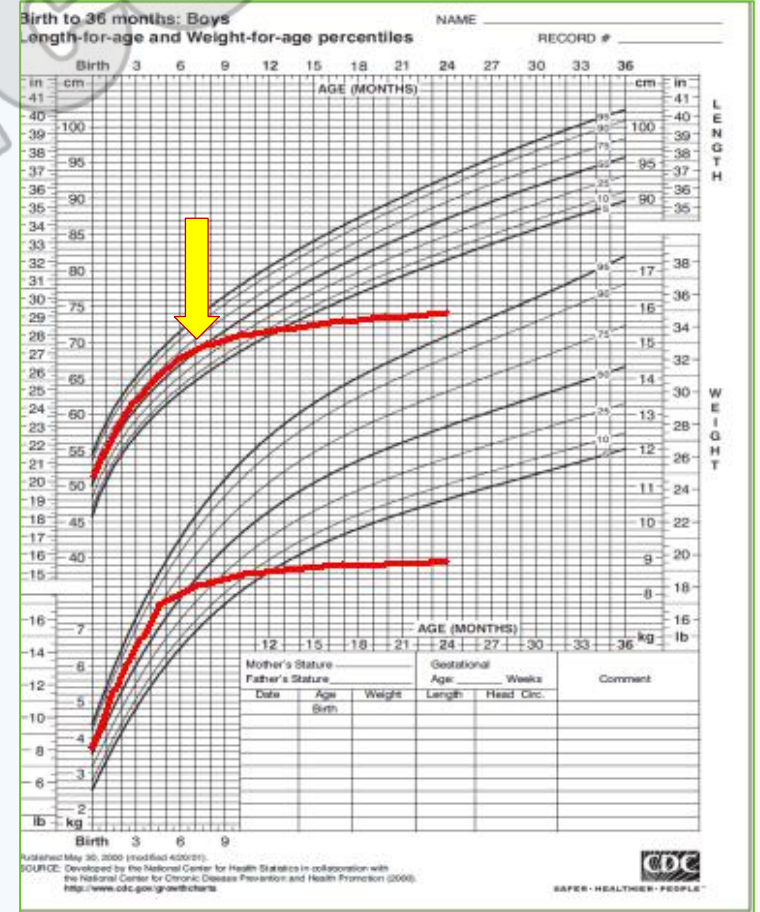
- **Büyüme geriliği**

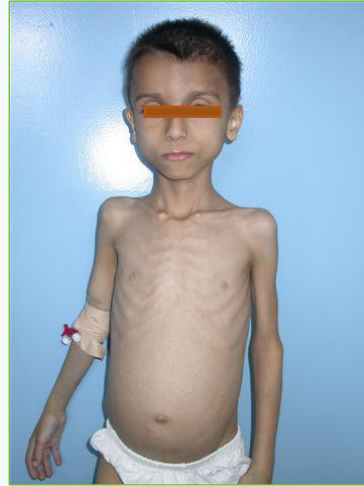
Süt çocuğunda;

- enerji depoları sınırlı
- yüksek kalori gereksinimi



kilo alımı ve boy uzaması dramatik olarak etkilenir





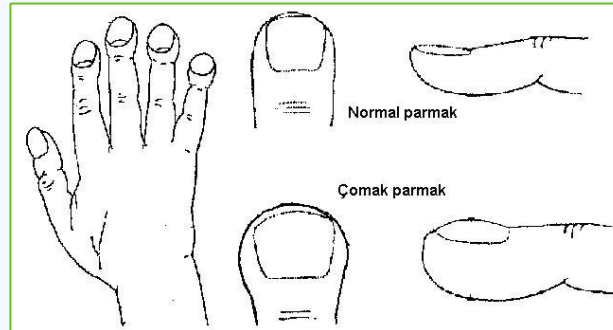
yesimoluk.com

## Belirti ve bulgular (4)

- Kas güçsüzlüğü



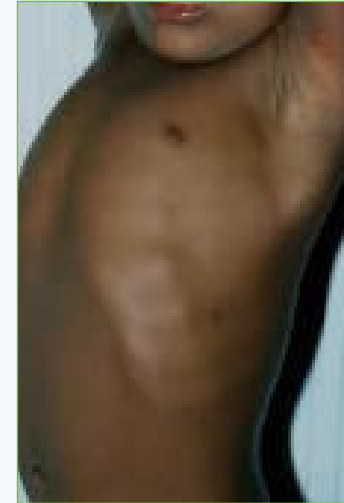
- Çomak parmak





## Belirti ve bulgular (5)

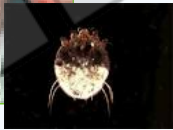
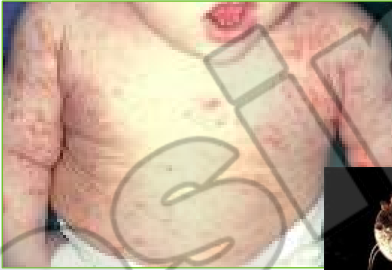
- **Vitamin ve mineral eksiklikleri bulguları**
  - Raşitizm - D vitamini eksikliği
  - A vitamini eksikliği (göz kuruluğu, gece körlüğü..)
  - Osteoporoz

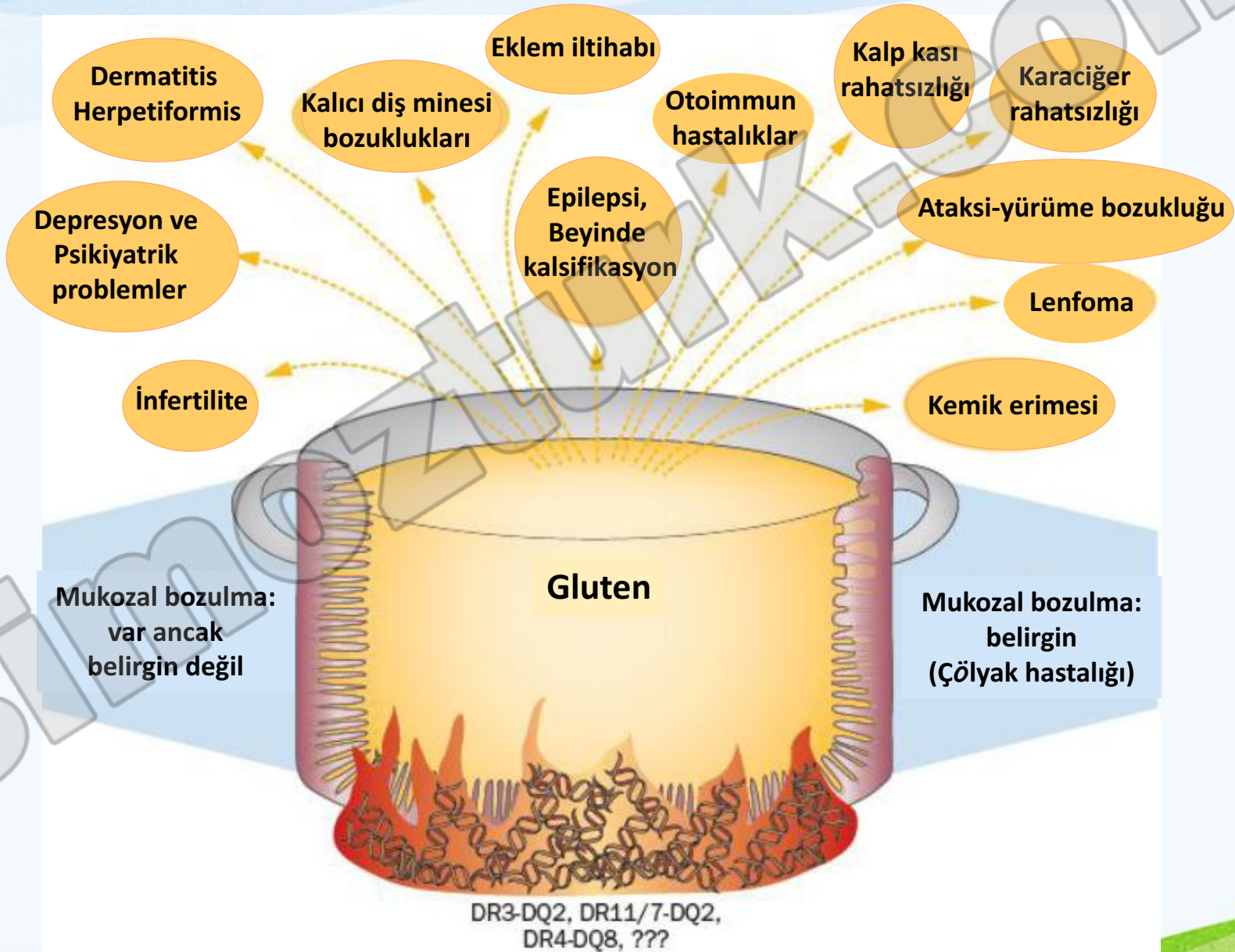


## Belirtiler ve bulgular (6)

- Cilt bulguları

Dermatitis Herpetiformis





# Değerlendirme



# Değerlendirme

- **Yakınmaların başlangıç zamanı, gıdayla ilişkisi**

Ek gıdalara geçildikten sonra başlayan ishal !

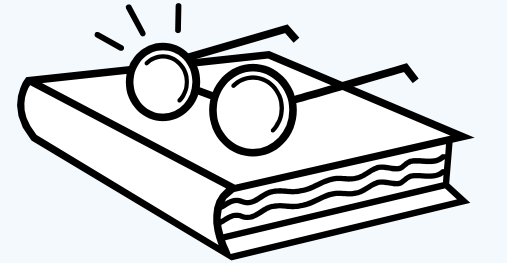
Herhangi bir zamanda veya tekrarlayan ishal atakları

- **Dışkının özelliği** (köpüklü veya parlak..)

- **Sistemik bulguların varlığı**

- **Büyümenin değerlendirilmesi**

<25. persentil



# Laboratuvar



# Tanı testleri (1)

Kanda;

- **Doku transglutaminaz antikoru (TG2) (IgA, IgG tipi)**

**Doku transglutaminaz enzimi** proteinlerden bir glutamin molekülünü ayırarak başka bir proteinin lizin ucuyla kovalan bağ kurulmasında katalizördür. Dokularda hücre dışı matriks stabilizasyonunu sağlar. Gliadinler glutaminden zengindir. Glutamini bağlarken gliadin tTG'e entegre olabilir ve bu otoantikor yapımını tetikleyebilir.

- **Antiendomisium antikor (IgA, IgG tipi) “EMA”**

**Endomisium** ve **retikulum** insanlarda kollajen matrikste bulunan bir bağ dokusu proteindir. otoantikorlar ! Ekstrasellüler TG2'ye karşı oluşmuş antikorlardır.

- ✓ Sonuç sayısal olarak verilmeli
- ✓ Normalin üst sınırının 9-10 kat fazlası!

## Tanı testleri (2)

Kanda;

- **Antigliadin Antikor (IgA, IgG) (anti DGP\*)**
  - anti-TG2 ve EMA'dan daha az değerli
  - <2 yaş tanıda değerlidir.
    - ★ Konvansiyonel anti-gliadin antikorların değeri yok, kullanılmamalı

**Dışkıda** antikor tespiti – kullanılmamalı

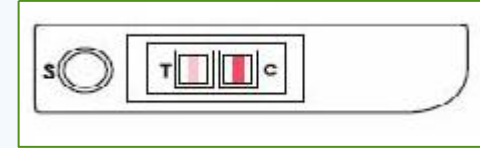
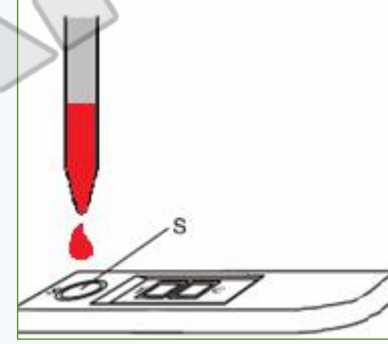
**Tükürükte** anti-TG2 var. Çalışmalar yeni ve az sayıda!



## Tanı testleri (4)

Kanda;

- **Hızlı çölyak antikör testleri**
  - **Anti TG2** gösterenler
  - **EMA** gösterenler
  - Kantitatif testlerin yerini almamalı



pozitif

## Tanı testleri (5)

- Antiendomisium antikor (IgA, IgG tipi) “EMA”
- Doku transglutaminaz Antikoru (tTG) (IgA, IgG tipi)
- Antigliadin Antikor (IgA, IgG) (anti DGP)

### ➤ Hastanın yaşı

<2 yaş testlerin güvenilirliği düşük

### ➤ Serum total Ig A düzeyi

Düzeyi düşükse (<0.2g/L) A tipi antikorlar (-)

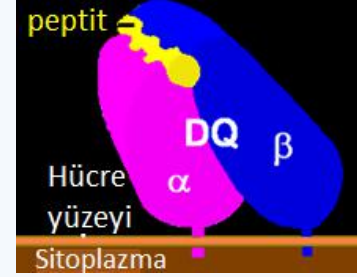
## Tanı testleri (6)

- Doku tipleri

**HLA DQ2/DQ8** allelik birliktelik çok yüksek

DQA1\*0501, DQB1\*0201

HLA B8,DR7,DR3, DQw2



**Kişinin çölyak olmadığını göstermek ya da tüm antikorların negatif olduğu şüpheli durumlarda tanıyı kesinleştirmek için kullanışlı testlerdir.**

**Çölyak hastalarının %95'i HLA-DQ2 heterodimeri taşır, kalanı ise HLA-DQ8'i taşır. Bunların varlığı Çölyak hastalığı tanısı için yeterli ancak hastalığın nedeni değil. Çünkü beyaz ırkın %30-40'ı HLA-DQ2 taşır ancak %1'inde çölyak hastalığı gelişir.**

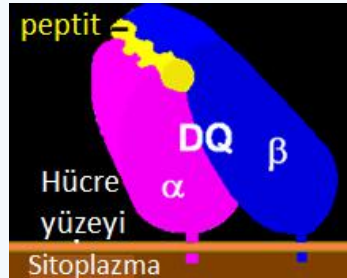
## Tanı testleri (7)

- HLA DQ2/DQ8

Antikorlar negatif, kuvvetle çölyak düşünüyoruz → HLA-DQ2 ve HLA-DQ-8

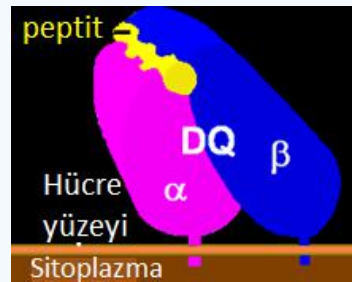


Tanı Çölyak hastalığı değil !



## Tanı testleri (8)

- **HLA DQ2/DQ8**
  - Pahalı !
  - Yeni tekniklerle örn. “**tag single nucleotide polymorphisms**” ile daha ucuz
  - **Hızlı test:** Yanak mukozası sürüntüsünden genetik yatkınlık testi (HLA-DQ2 ve 8)

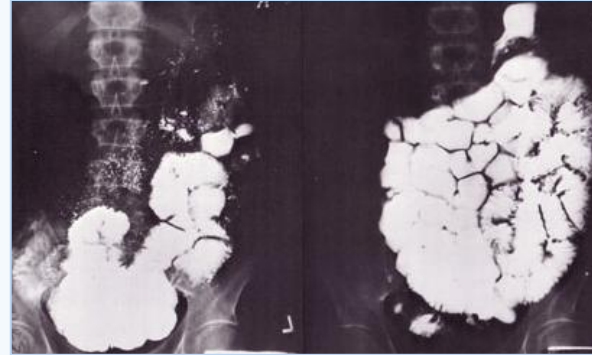


# Görüntüleme Yöntemleri

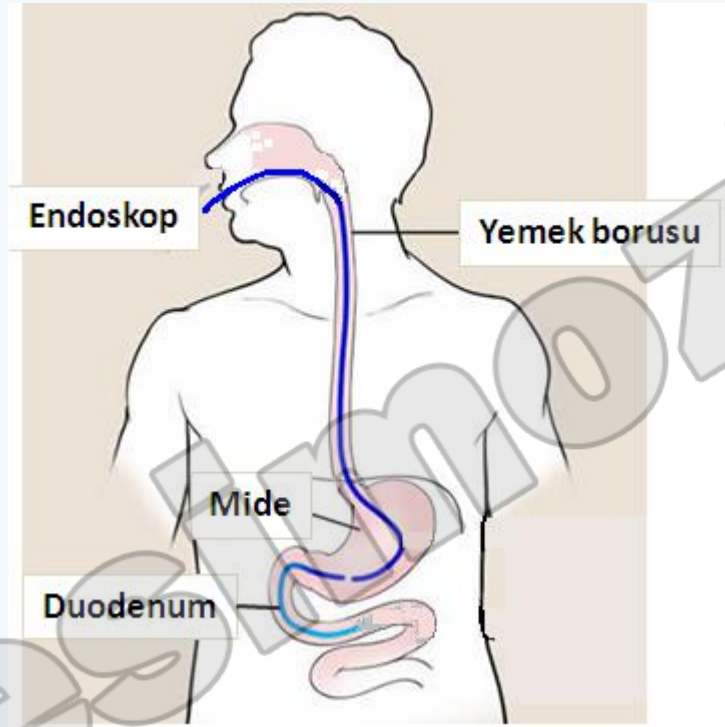
- **Baryumlu grafiler**

Özellikle segmental tutulum

Flokülasyon, mukozal kalınlaşma



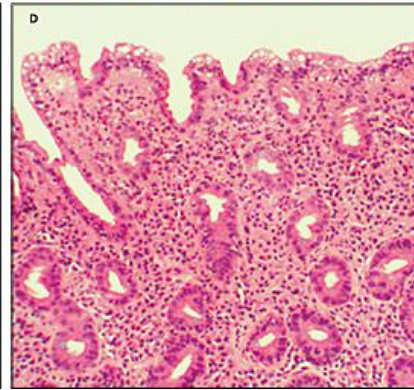
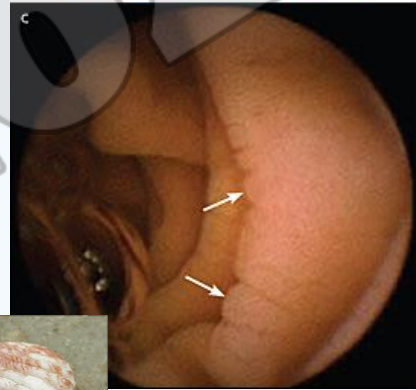
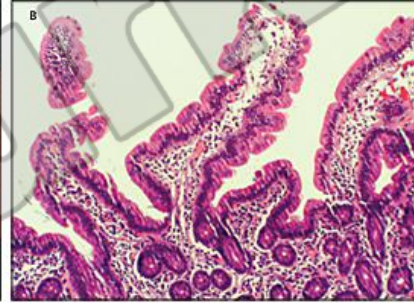
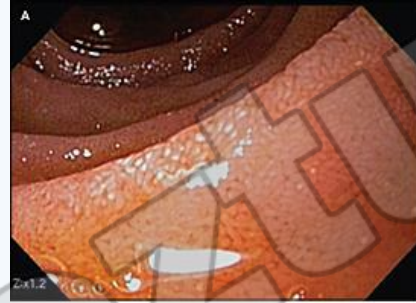
# Endoskopik biyopsi



- Yama tarzında tutulum
- İnce bağırsak üst bölgelerinden “duodenum” biyopsiler alınır
  - Duodenumun ilk kısmı olan bulbustan **en az 1**
  - Duodenum 2. veya 3. kısmından **en az 4 biyopsi** alınmalı

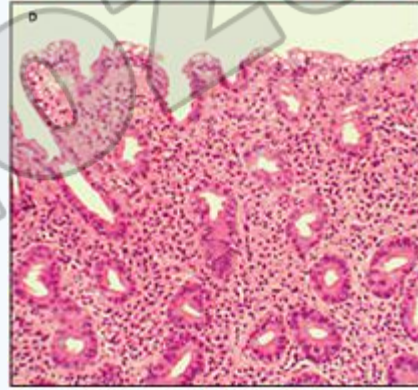
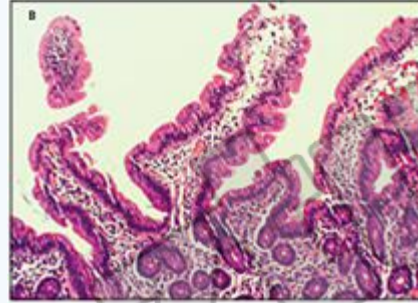
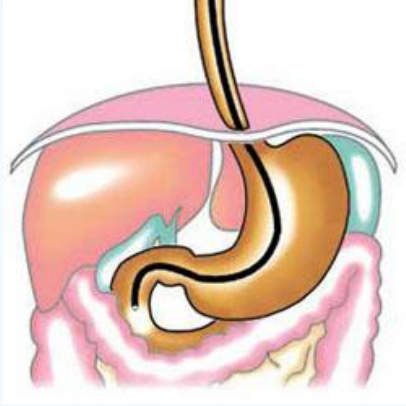


# Endoskopik ve histopatolojik inceleme

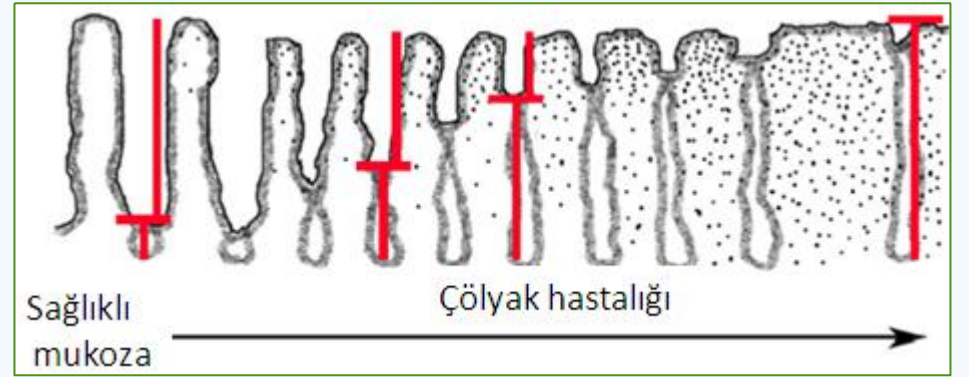




# Endoskopik ve histopatolojik inceleme



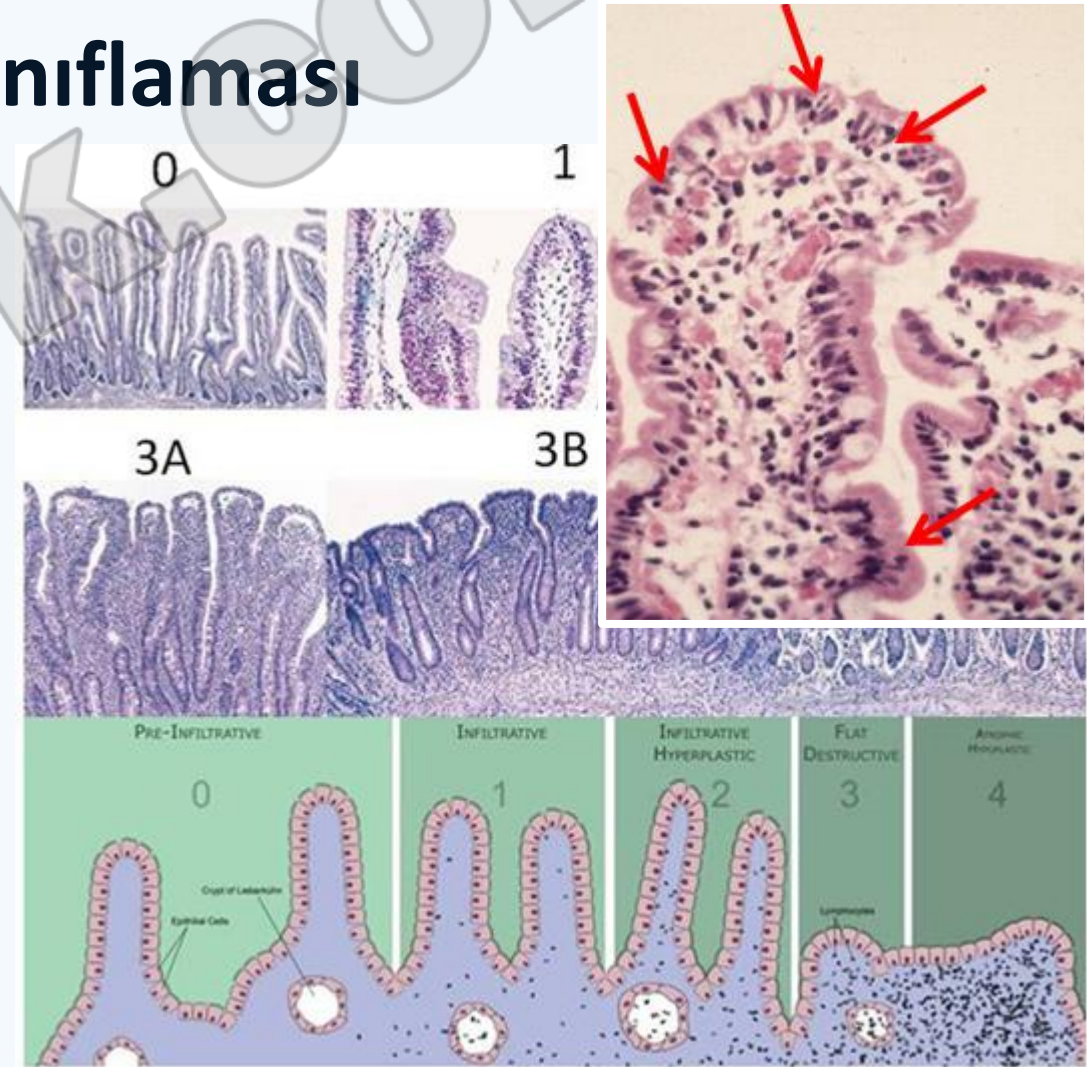
Histolojik bulgular çölyak hastalığına özgü değil!



# Modifiye Marsh-Oberhuber Sınıflaması

Marsh tip	Intraepitelyal Lenfosit (100 enterosit başına)	Kriptler	Villuslar
0	<40	Normal	Normal
1	>40	Normal	Normal
2	>40	Artmış	Normal
3a	>40	Artmış	Hafif atrofi
3b	>40	Artmış	Belirgin atrofi
3c	>40	Artmış	Yok

>25 IEL/100 epitel hücresi = infiltratif lezyon (Marsh 1)



# Biyopsi yapmadan çölyak hastalığı tanısı koymak

1. **Anti-TG2 düzeyi normalin üst sınırının >10 kat**

+

2. **EMA pozitif** ve diğer antikorlar pozitif

ise çölyak hastalığı tanısı konabilir, diyet tedavisine başlanabilir.

3. **HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8** bakılıp varlığı gösterilirse tanı güçlenir.

# Çölyak hastalığının sık görüldüğü durumlarda semptomu olmayan bireylerde tanı:

Birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı olanlar
Tip 1 şeker hastalığı olanlar
Otoimmün tiroid hastalıkları
Otoimmün karaciğer hastalıkları
Down sendromu
Turner sendromu
William sendromu
Selektif IgA eksikliği

- **İlk basamak tetkik HLA tiplemesi**
  - HLA-DQ2 VE HLA-DQ8 yoksa takibe gerek yok, çölyak hastalığı yok, olmayacak.
- HLA bakılamıyorsa **anti-TG2 IgA ve total IgA** bakılmalı (2 yaşından sonra), belirli aralıklarla tekrarı gerekli

**Tedavi**

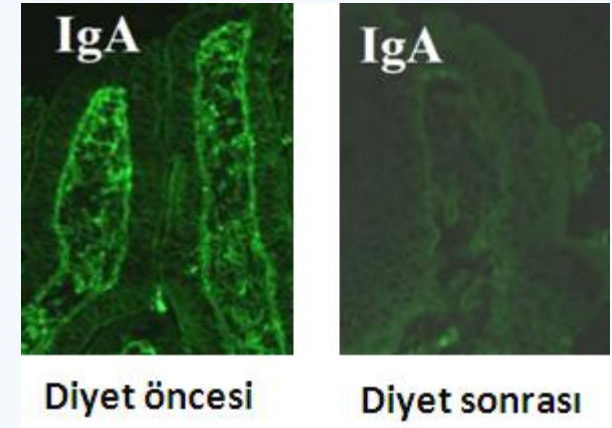


# Çölyak hastalığında tedavi

- **Ömür boyu glutensiz diyet**
  - <20ppm Yulaf?
  - Bağırsak bulgularının düzelmesi, büyümenin en iyi şekilde sağlanması, kemik mineral yoğunluğunun iyi olması için gerekli
- Ağır olgularda ilaç tedavisi (pankreas enzimi, steroid tedavisi), sıvı desteği
- Vitamin ve mineral eksikliklerinin düzeltilmesi

# İzlem

- **Kontrol:** yakınmaları?, büyüme, diyete uyum  
12 ay içinde kanda antikor düzeyi normale iner.  
(doku transglutaminaz Ig A)
- Diyet tedavisi altında iken tedaviye yanıt varsa
- tekrar biyopsiye gerek yoktur.
- Diyet tedavisi ile düzelme yoksa diyet gözden
- geçirilir, ileri tetkikler yapılır, biyopsi tekrarlanabilir.



# İzlem- Gluten challenge testi (gluten uyarı testi)

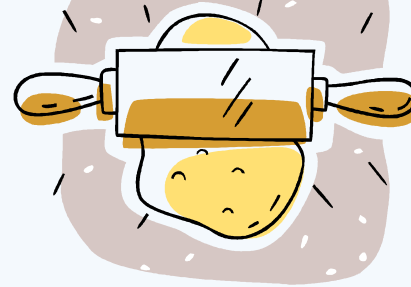
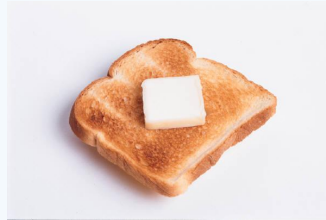
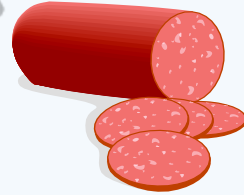
- Gluten challenge sıra dışı durumlar haricinde önerilmiyor.
  - 5 yaş altında,
  - büyümenin hızlandığı ergenlik döneminde
  - HLA-DQ2 ve DQ8 pozitif ise yapılmamalıdır.





# Glutensiz diyet tedavisi

- **Gluten içeren besinlerin diyetten çıkarılması**
  - Ekmek, gevrek, pasta, dondurma, makarna, işlenmiş et ürünleri, bira..



# Glutensiz diyet tedavisi

- Glutensiz un, makarna, şehriye..
- Mısır, pirinç, kestane, nohut, patates ve unları



# Glutensiz diyet tedavisi

- İyi bir etiket okuyucu olmak



# Glutensiz diyet tedavisi

- **Gluten bulaşı !**
  - Değirmen, fırınlar, tepsiler , üretim bantları, paketler, tabaklar..
- **Yiyeceklerde gluten varlığını anlamak için stripler:**
  - $\geq 10$ ppm gluten varlığını gösteriyor.



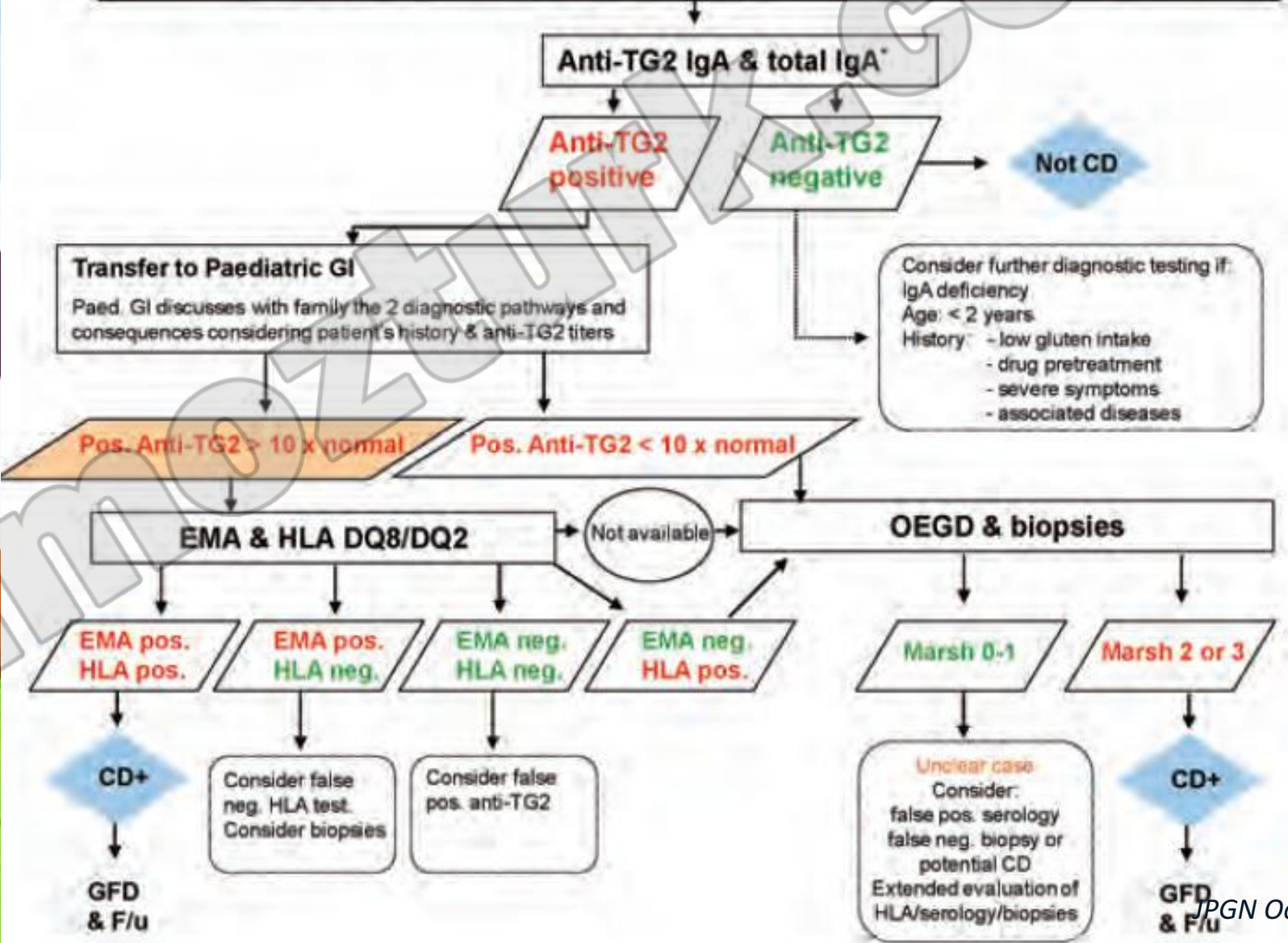
## Prognoz

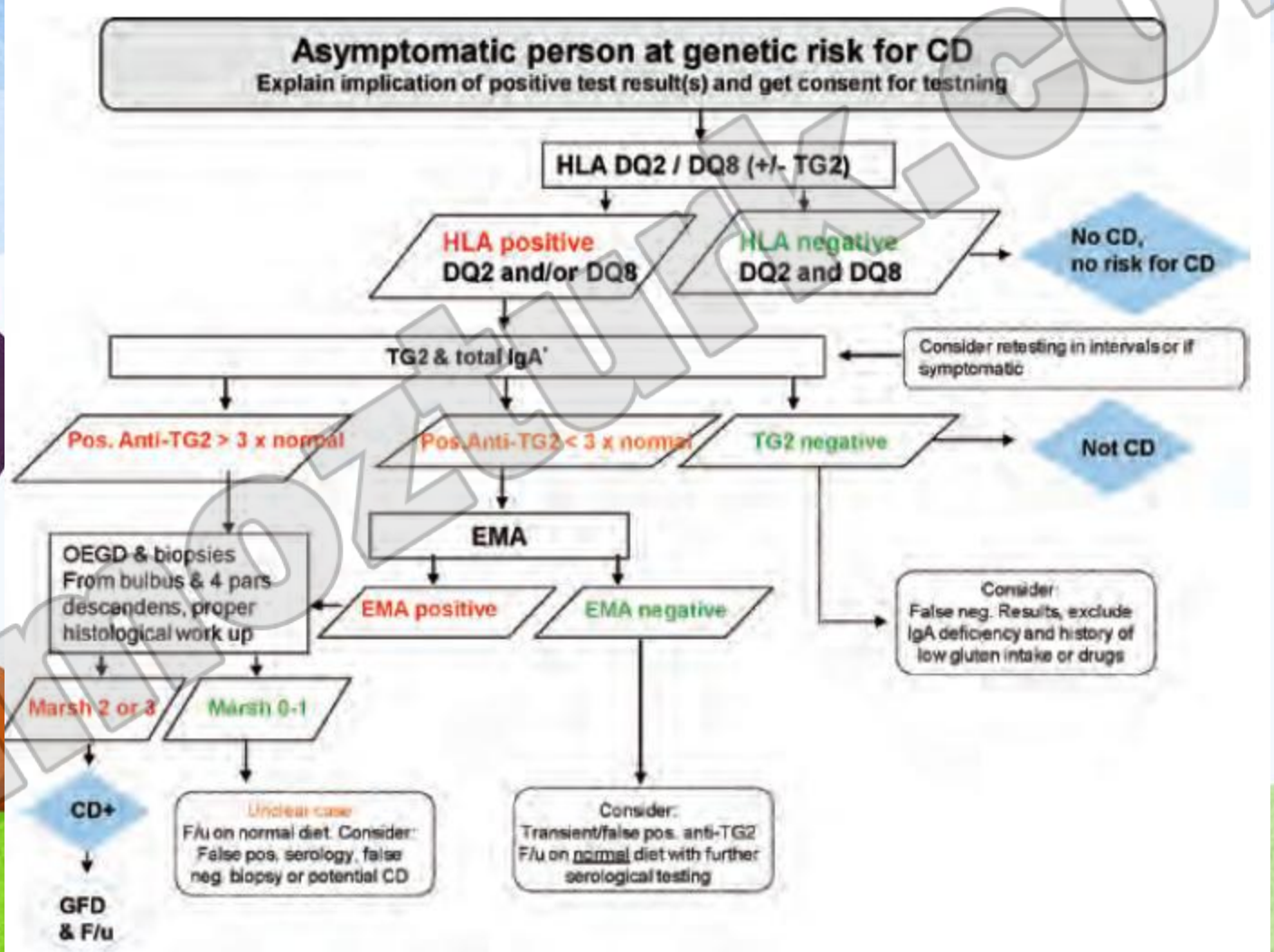
- **Glutensiz diyetin uzun dnemde yol açtığı bir sorun yok**
- **Bağırsak lenfoması, ince bağırsak, yemek borusu ve yutakta kanser, T hücreli lenfomanın grlme sıklığı lyak hastalığında artmış**
- **1 yaş altında başlanan sıkı glutensiz diyet kanser gelişimini nlemektedir.**



**TEŞEKKÜRLER**

**Child / Adolescent with Symptoms suggestive of CD**







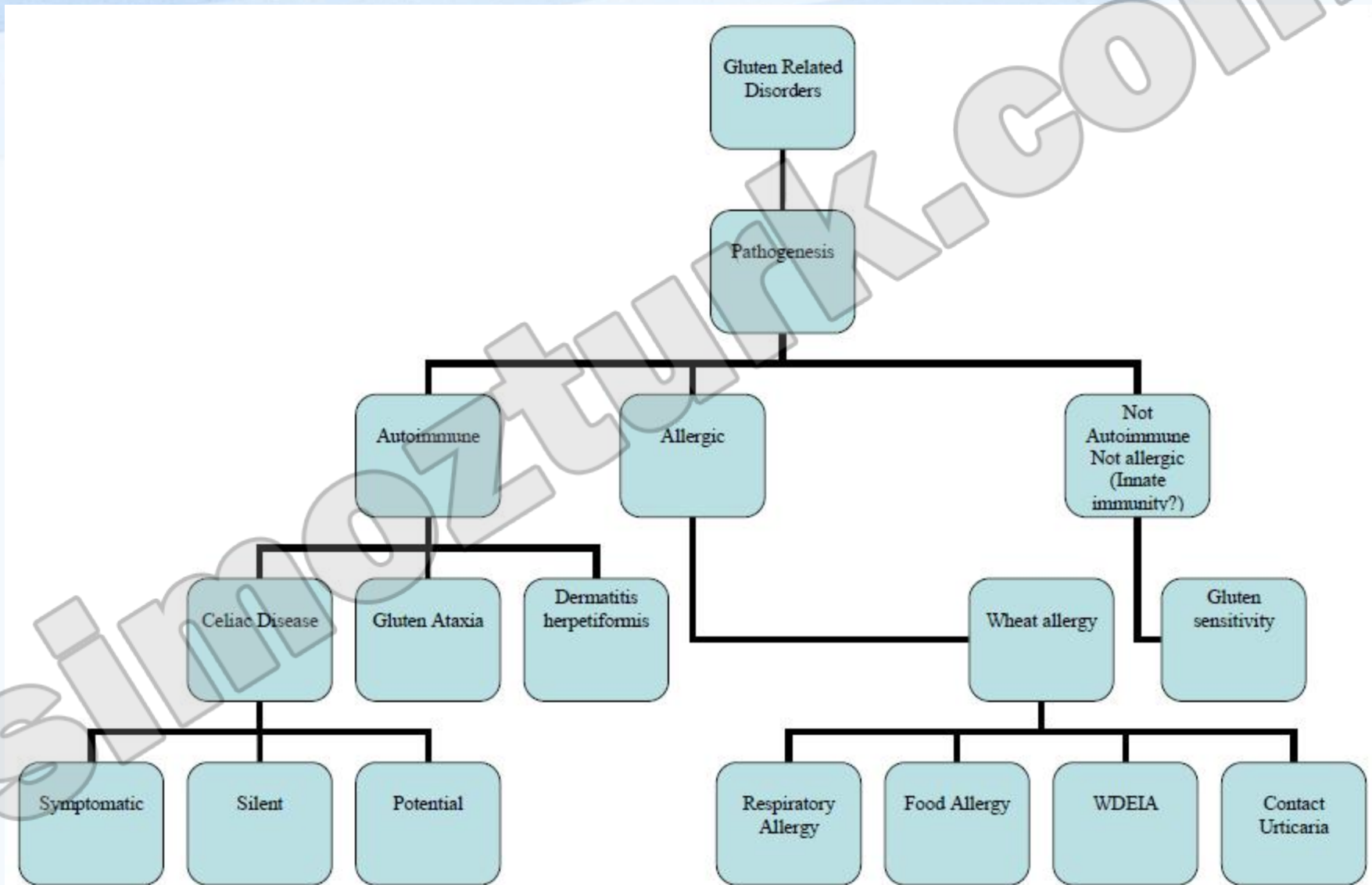
## Çölyak tanısında basit skorum sistemi

The scoring takes into account 4 items: symptoms, antibodies, HLA, and biopsy findings, each contributing once. To make the diagnosis, a sum of 4 points is required.

	Points
Symptoms	
Malabsorption syndrome	2
Other CD-relevant symptom OR having T1DM OR being a 1st-degree family member	1
Asymptomatic	0
Serum antibodies*	
EMA positivity and/or high positivity (>10 ULN) for anti-TG2	2
Low positivity for anti-TG2 antibodies or isolated anti-DGP positivity	1
Serology was not performed	0
Serology performed but all* coeliac-specific antibodies negative	-1
HLA	
Full HLA-DQ2 (in <i>cis</i> or <i>trans</i> ) or HLA-DQ8 heterodimers present	1
No HLA performed OR half DQ2 (only HLA-DQB1*0202) present	0
HLA neither DQ2 nor DQ8	-1
Histology	
Marsh 3b or 3c (subtotal villous atrophy, flat lesion)	2
Marsh 2 or 3a (moderately decreased villus height/crypt depth ratio) OR Marsh 0-1 plus intestinal TG2 antibodies	1
Marsh 0-1 OR no biopsy performed	0

# Gluten - ilişkili bozukluklar





**Figure 1** Proposed new nomenclature and classification of gluten-related disorders.

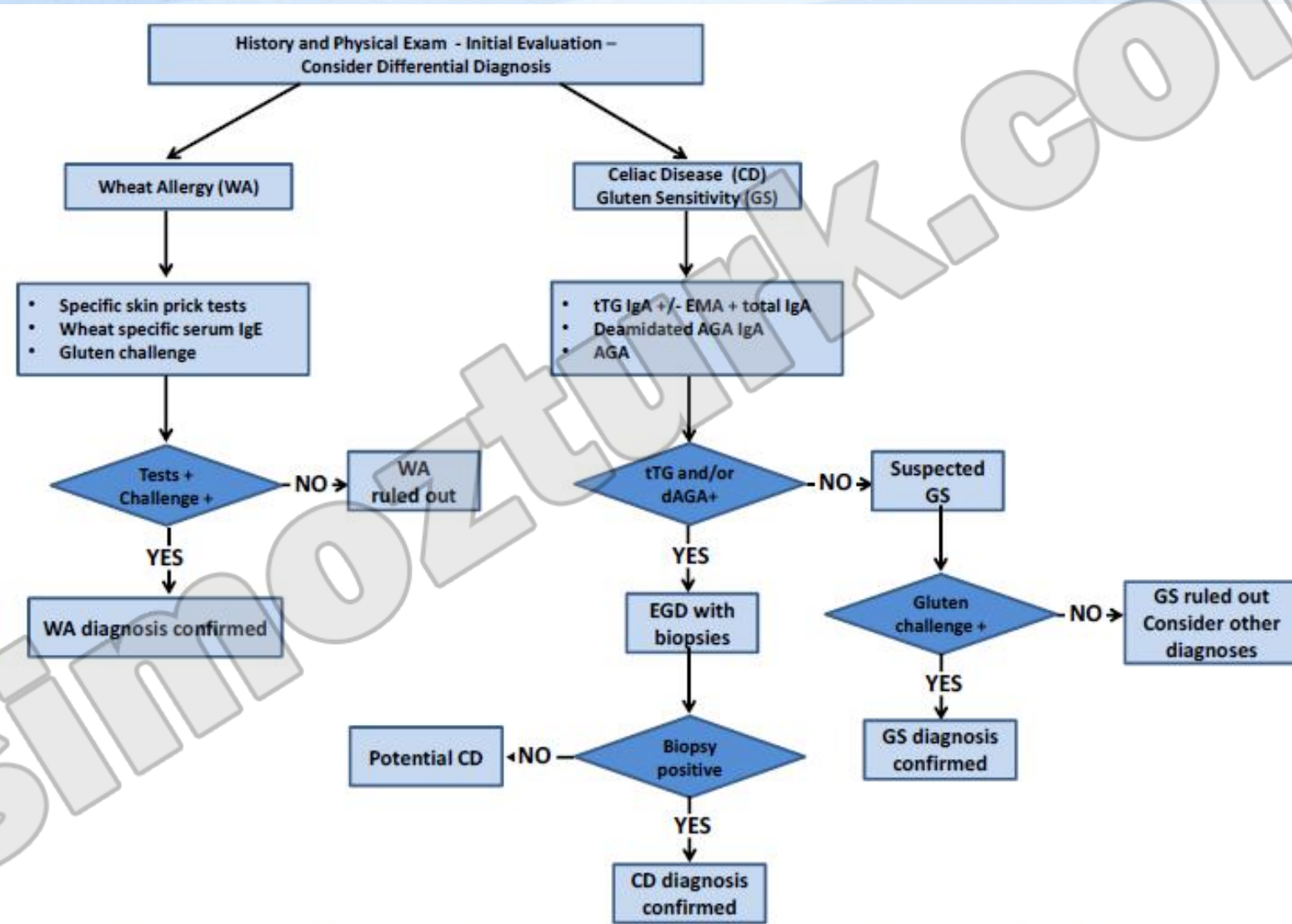


Figure 4 Proposed algorithm for the differential diagnosis of gluten-related disorders, including celiac disease, gluten sensitivity and wheat allergy.

## Tanı testleri (3)

- Kanda anti-TG2 düşük seviyede pozitif ise:
  - Otoimmün hastalıklar
  - Enfeksiyonlar
  - Kalp kası hasarı
  - Karaciğer hastalıkları
  - Psöriasis (sedef hastalığı) düşünülmelidir.

Bu durumda genellikle EMA negatiftir.

- Buğday alerjisi olanlarda ya da şüphelenilen bireylerde diyet tedavisi öncesi mutlaka çölyak hastalığına özel antikorlar bakılmalıdır.
- EMA pozitifliği olup ince bağırsak mukozası normal olan bireylerde EMA pozitifliği ilerde villöz atrofi gelişeceğinin göstergesi olabilir.
- 10 kat yüksek anti-TG2 villöz atrofiyi işaret eder.

## Antikorlar

- Her çölyak hastasında kanda antikor pozitif olmayabilir. Ancak **anti-TG2** ince bağırsak dokusunda veya diğer dokularda bulunur.

- **dermatitis herpetiformis,**  
**gluten alımının azaltılmasından sonra,**  
**bağışıklık baskılayıcı ilaç kullanımıyla da kanda antikorlar negatif olabilir.**

