

Gluten enteropatili hastalarda HLA grupları

HLA tissue status in patients with gluten sensitive enteropathy

Dr. Ahmet TEZEL¹, Dr. Aysel ÜLKER¹, Dr. Arzu ENSARİ², Çağlar BAYSAL¹, Klara DALVA³, Dr. Ülkü DAĞLI¹, Azmi SERİN¹, Hülya ÖVER¹, Canan ALKİM¹

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği¹ ve İmmünoloji Laboratuvarı², Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı³, Ankara

ÖZET: Bu çalışmada tanısı kesinleşmiş 16 gluten enteropatili hastada HLA klas I ve II grupları araştırılmıştır. Kontrol grubu olarak 55 sağlıklı böbrek vericisinin doku grupları alınmıştır. İstatistiksel olarak HLA B8, B13, DQ2 ve DQ3 varlığı anlamlı ($p < 0.05$), DR 3 varlığı ise ileri derecede anlamlı ($p < 0.005$) olarak bulunmuştur. DR fenotiplerine göre rölatif risk DR3 / DR 7 için 11, DR3 / DR 3 için 6.6 ve DR5 / DR7 için 0.89 bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Gluten enteropatisi, HLA

SUMMARY: We studied HLA tissue status in 16 fully diagnosed gluten enteropathy patients. Fifty five healthy kidney donors were enlisted as controls. HLA B8, B12, DQ2 and DQ3 were significant ($p < 0.05$) but, DR3 was far more significant ($p < 0.005$). This relative risk for DR3 / DR7 was 11, DR3 / DR3 was 6.6 and DR5 / DR7 was 0.89.

Key words: Gluten enteropathy, HLA

Gluten enteropatisi, duyarlı bireylerde bazı tahıl proteinlerinin alınmasını takiben ortaya çıkan bir malabsorpsiyon tablosudur. Gluten ile karşılaşmayı takiben jejunumun seri incelemelerinde, iki saat içinde lamina propriadaki lenfositlerin aktive olduğu gösterilmiştir (1). Hücrel immun cevabın, ince barsak patolojisinin gelişmesinde rol oynadığına inanılmaktadır. T hücrelerinin antijeni direkt olarak tanıma yeteneği yoktur. Ancak antijen hücre yüzeyinde HLA molekülüne bağlanıp T hücrelerine sunulduğunda bu hücrelerce tanınmaktadır (2). Antijen prezantasyonunun genetik olarak belirlenmesi bireysel duyarlılığı açıklamaktadır. Takibimizdeki gluten sensitif hastalarda HLA doku gruplarını belirlemek, sağlıklı bireylerle karşılaştırıp, spesifik doku grubu dağılımının olup olmadığını araştırmak amacıyla çalışmamızı planladık.

MATERYAL VE METOD

Gastroenteroloji kliniğimizce Nisan 1995 ve Nisan 1997 tarihleri arasında karakteristik ince barsak biyopsi değişiklikleri olan, antigliadin antikoru pozitifliği, başta d-xylose absorpsiyon testi olmak üzere malabsorpsiyonu yansıtan biyokimyasal anormallikler taşıyan ve glutensiz diyetle yanıt

vererek klinik bulguları düzelen 16 hastaya gluten enteropatisi tanısı kondu (3). Bu hastalarda “ NIH mikrositotoksiste” yöntemi ile HLA class I ve II doku grupları çalışıldı. Kontrol grubu olarak 55 gönüllü, tamamen sağlıklı böbrek vericisinin doku grupları alındı. Sonuçlar “SPSS for Windows” programında “Fisher’s exact” testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. HLA DR fenotipleri (DR 3/DR 3, DR 3/ DR 7, DR 5 / DR 7) hastalarımızda ve sağlıklı kontrol gruplarında saptanarak rölatif risk (RR) oranları belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 16 gluten enteropatili hastanın 14’ü kadın, 2’si erkek olup, ortalama yaş 38.1 (range 17-69 yıl) olarak bulundu. Hastalara ait doku grupları Tablo 1 de gösterilmiştir.

İstatistiksel olarak incelendiğinde HLA B8, B13 ve DQ2, DQ3, varlığı anlamlı ($p < 0.05$) ve DR 3 varlığı ileri derecede anlamlı ($p < 0.005$) olarak saptandı. HLA DR fenotipleri incelendiğinde; DR 3/ DR7 fenotipi hasta grubumuzun 4’ünde, kontrol grubumuzdaki olguların ise 2’sinde, DR 3/ DR 3 hasta grubumuzun 6’sında, kontrol grubumuzun 5’inde, DR 5/ DR 7 fenotipi hastalarımızın 1’inde, kontrol grubumuzdakilerin 4’ünde izlendi. Rölatif risk (RR) oranları hesaplandığında ise; DR3/ DR7 fenotipi için 11, DR3/DR3 fenotipi için 6.6, DR 5 / DR7 fenotipi için 0.89 olarak bulundu. RR > 1 olan

Tablo 1. Gluten enteropatili hastaların doku grupları

No	Hasta özellikleri	HLA tipi
1	M.B. 55, K	A2, A9, B50, B56, Cw6 (Bw4), DR2, DR17 (3), DR51, DR52, DQ1, DQ2
2	A.Ç. 45, K	A1, A3, B8, B18 (Bw6), DR4, DR17 (3), DRw52, DRw53, DQ2, DQ7 (3)
3	A.T. 28, K	A2, A10, B8, Bw63 (Bw6), DR 17 (3), DRw52, DRw53, DQ2
4	T.A. 32, K	A2, A30, B13, B35, Bw4, Bw6, DR3, DR7, DRw52, DRw53, DQ2
5	T.S. 69, K	A1, A2, B8, B51 (5), Bw4, Bw6, Cw17, DR16 (2), DR17 (3), DR51, DR52, DQ1, DQ2
6	C.G. 42, K	A1, A28, B8, B27, Cw2, Cw7, Bw4, Bw6, DR1, DR52, DQ1
7	H.K. 52, K	A3.A24 (9), B57 (17), Bw4, Bw6, Cw3, Cw6, DR4, DR11 (5), DR52, DR53, DQ3
8	F.K. 24, K	A1, A3, B13, B57 (17), Bw4, Bw6, Cw2, Cw6, DR7, DR17 (3), DR52, DR53, DQ2
9	A.Ö. 59, E	A24 (9), B13, B18, Bw4, Bw6, DR7, DR11 (5), DR52, DR53, DQ2, DQ7 (3)
10	N.K.A. 35, E	A26 (10), A31, B38 (16), B35, Bw4, Bw6, Cw4, DR13 (6), DR17 (3), DR52, DQ1, DQ2
11	Y.A. 23, K	A2, A32, B8, B50 (21), Bw6, Cw6, Cw7, DR17 (3), DR52, DQ2
12	S.Y.27, K	A2, A11, B50 (21), B35, Bw6, Cw6, DR17 (3), DR7, DRw52, DQ2, DQ7 (3)
13	F.Ö.52, K	A28, A32, B27, B41, Bw4, Bw6, Cw2, DR17 (3), DR4, DR 52, DR53, DQ2, DQ3
14	H.Ç.44, K	A3, A24 (9), B8, B46, Bw6, Cw7, DR17 (3), DR9, DR52, DR 53, DQ2
15	G.P.34, K	A2, A26 (10), B8, B13, Bw4, Cw2, Cw6, DR1, DR2, DRw53, DQ1, DQ2.
16	N.K. 17.K	A3, A10, B50, B35, Bw4, Bw6, Cw6, DR17 (3), DR7, DQ1, DQ2.

DR 3/ DR7 ve DR3 / DR 3 fenotipleri için sonuçlar anlamlıydı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Gluten enteropatisinin patogeneğinde; gliadin ve benzeri peptidlere karşı, T lenfositlerin aracılık ettiği immün cevap sorumludur. T lenfositlerin direkt olarak antijeni tanıyıp bağlanabilme özelliği yoktur. Antijenin HLA gibi hücre yüzeyindeki moleküllere bağlanıp T lenfositlere sunulması gerekmektedir (2, 4). Antijen HLA kompleksi T lenfositleri aktive ederek interlökin-2,-4 ve gama interferon gibi sitokinlerin salınmasına neden olmakta, sonuç olarak karakteristik ince barsak mukoza değişiklikleri ile birlikte klinik tablo ortaya çıkmaktadır.

Gluten enteropatili hastalarda ilk yapılan HLA doku grubu çalışmalarında B8 ile yakın ilişki görülmüştür (5). Ancak daha sonrakilerde HLA D grubu ile daha spesifik bir ilişkinin olduğu savunulmuş, HLA DR3 (DR17) ve DQw2 nin gluten sensitif hastalarda % 80 ile 90 oranında varlığı gösterilmiştir (1). İtalya ve İspanya gibi Güney Avrupa ülkelerinde yapılan incelemelerde HLA DR7'nin varlığına anlamlı ölçüde rastlanmıştır (6, 7). Bununla birlikte HLA DR7 varlığı, yalnızca HLA DR5 ya da DR3'ün varlığına bağlıdır (8). HLA DR7 ve DR3 haplotiplerinin birlikte olduğu DQ molekülleri aynı DQ b zincirini taşımaktadırlar. Bu zincir, DQ B2 geni tarafından kodlanmakta, HLA DQ w 2'i serolojik olarak belir-

lemektedir. İlave çalışmalar spesifik DQ a zincirinin, DQ A4.1 geni tarafından kodlanığını ve gluten sensitif hastalarda birlikteliğini göstermiştir. DQw2 molekülünün varlığı hastalığa karşı duyarlılığı göstermesi açısından çok önemlidir. DQw2a/b heterodimeri "cis" pozisyonunda kodlanırsa DR3 (Drw17) haplotipi, "trans" pozisyonunda kodlanırsa DR7 / DR 5 haplotiplerini oluşturmaktadır (1, 8, 9). Ayrıca HLA A1, B 8, DR 3 doku grubu taşıyan kişilerde TNF-a geninin promoter bölgesinin mutasyonuna daha sık rastlandığı ve gluten enteropatisinde birlikteliği gösterilmiştir (8, 10). Gluten enteropatisinde sık görülen HLA grupları multigenik olarak belirlenmekte, DQ/DR alt bölgeleri ile DP alt bölgesinin hastalığa duyarlılıkta katkıda bulunduğu düşünülmektedir (1).

Çalışmamızda; vaka sayısının az olmasına rağmen Türk toplumu için önemli sayılabilecek sonuçlara ulaşılmıştır. HLA B8 ve 13 varlığı istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu. Ancak bunu spesifik bir gösterge olarak kabul etmek güç görünmektedir. Gliadin ve benzeri proteinlerin süper antijenlere benzer şekilde, hücre içi bir işleme uğramaksızın HLA moleküllerine bağlanma özelliğinin olduğu varsayılmaktadır (1). Bu nedenle gluten enteropatisinde T lenfositlerin aracılık ettiği mekanizmada daha çok HLA class II moleküllerin rol oynadığı düşünülmektedir.

HLA class II grubu incelendiğinde; istatistiksel olarak DQ2 ve DQ3'ün varlığı anlamlı ($p<0.05$),

Tablo 2. Gluten enteropatili hastalarda HLA DR fenotipleri ve rölatif risk (RR) oranları

Ülke	DR 3 / DR 7 (RR)	DR 3 / DR 3 (RR)	DR 5 / DR 7 (RR)
İspanya	11.5	21.8	3.7
Hollanda	6.4	6.2	2.4
Arjantin	48.3	5	5.3
Türkiye	11	6.6	0.89

DR3 ise ileri derecede anlamlı olarak bulundu ($p < 0.005$). Hastalarımızda DQ w2 geni tarafından belirlenen DR alt bölgesinin fenotipleri araştırıldı. DR 3/ DR 3 ve DR 3 / DR 7 fenotipleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak saptandı. Bu fenotipleri taşıyan kişilerin RR oranı DR3/ DR 3 için 6.6, DR 3 / DR / için ise 11 olarak bulunmuştur. Yani ülkemizde bu fenotipleri taşıyan kişiler toplumdaki diğer bireylere göre sırasıyla 4.3 ve 11 kat hastalığa yakalanma riski altındadır. DR 5 /DR 7 fenotipindeki olgular ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($RR < 1$). DR fenotiplerine göre değişik ülkelerden değişik RR oranları bildirilmiştir (11). Tablo. 2'de bunlar özetlenmiştir. DR fenotiplerinin coğrafi olarak değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (6, 7). Güney Avrupa ülkesi olan İspanya ile ülkemizde saptadığımız DR3/ DR7 fenotipine ait RR oranlarının birbirine yakınlığı ilginçtir. Tablo 2'den de

izlenebileceği gibi DR5 / DR7 fenotipini taşıyanlarda RR en düşük orandadır. Bizim bulgularımızda da DR 5 / DR 7 fenotipine ait RR oranı 0.89 olarak bulunmuştur ve anlamsız olarak değerlendirilmiştir ($RR < 1$). Bu, hasta sayımızın azlığı ile ilişkili olabileceği gibi, ülkemize ait bir özellik de olabilir. Çalışmamız devam etmekte olup, hasta sayısı arttırıldığında, bu değerde değişiklik olup olmayacağını görülebilecektir.

Gluten enteropatisinde genetik yatkınlığın rolü bilinmektedir. Hastaların birinci derece akrabalarında gluten enteropatisi olasılığının % 10 oranında olduğu hesaplanmıştır (11, 12). Bu gruptaki kişilerin serumlarında artmış antigliadin antikorları olmasına rağmen, gluten enteropatisine ait histolojik bulgular görülmeyebilir (13). Latent çölyak hastalık olarak da adlandırılan bu grupta dış minesini defektleri ile birlikte, HLA DR3 varlığı anlamlı ölçüde bulunmuştur (14).

Her ne kadar HLA doku gruplarını gluten enteropatili hastaların akrabalarında tarama testi olarak kullanmak ekonomik olarak mümkün değilse de; ülkemiz için DR 3 / DR 7 ve DR 3 / DR 3 fenotipindeki bireylerin hastalığa yakalanma riskinin normal popülasyona göre (sırasıyla) 11 ve 6.6 kat fazla olduğu dikkate alınmalıdır. Eğer bu fenotipte hastalar saptanabilir ise uyarılmalı ve belli aralıklarla sağlık kurumlarına başvurması önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tighe MR, Ciclitira PJ. The gluten-host interaction. Coeliac Disease. In: Baillière's Clinical Gastroenterology. Baillière Tindall Publish, London. Vol 9, No 2, 1995
2. Kelly A, Powis SH, Kerr LA, et al. Assembly and function of two ABC transporter proteins encoded in the human major histocompatibility complex. Nature 1992; 355: 641-4.
3. Walker S J A, Guandolini S, Schmitz J, et al. Revised criteria for diagnosis in coeliac disease. Arc Dis Child 1990; 65: 909-11.
4. Powis SH, Rosenberg WM, Hall M, et al. TAP 1 and TAP 2 polymorphism in coeliac disease. Immunogenetics 1993; 38: 345-50.
5. Stokes PL, Asquith P, Holmes GKT, et al. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. Lancet 1972; 2: 162-4.
6. De Marchi M, Carbonara A, Ansaldi N, et al. HLA DR3 and DR7 in coeliac disease; immunogenetic and clinical aspects. Gut 1983; 24: 706-12.
7. Mearin ML, Biemond L, Pena AS, et al. HLA DR antigens in Spanish coeliac children; their contribution to the understanding of the genetics of the disease. Gut 1983; 24: 532-7.
8. Goggins M, Kellher D. Coeliac disease and other nutrient related injuries to the gastrointestinal tract. Am J Gastroenterol 1994; 89 (8): 2-17.
9. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. Gastroenterology 1992; 102: 330-54.
10. Wilson AG, de-Vries N, Poicot F. An allelic polymorphism within the human tumour necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B 8 and DR 3 alleles. J Exp Med J 1993; 177: 557-60.
11. Mearin L, Mulder C. Coeliac disease. In: Bockus Gastroenterology 5 th edition. Philadelphia: Saunders Company 1995; 1027-48.
12. Corazza G, Valentini RA, Frisoni M, et al. Gliadin immune reactivity is associated with overt and latent enteropathy in relatives of coeliac patients. Gastroenterology 1992; 103: 1517-22.
13. Marsh MN, Bjarnason I, Shaw J, et al. Studies of intestinal lymphoid tissue. XIV-HLA status, mucosal morphology, permeability and epithelial lymphocyte populations in first degree relatives of patients with coeliac disease. Gut 1990; 31: 30-6.
14. Maki M, Aine L, Lipsanen V, et al. Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. Lancet 1991; 337: 763-4.