İdiopatik Üveit Hastalarında Çölyak Hastalığı Antikor Sıklığı

Celiac Disease Antibody Frequency in Idiopathic Uveitis Patients

Rıdvan Mercan

Antakya Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Romatoloji Ünitesi, Hatay

ÖZET

Amaç: Üveit, göz katmanlarının inflamasyonudur. Üveitin en yaygın nedenleri infeksiyöz ve romatolojik hastalıklardır. Çölyak Hastalığı (ÇH), gliyadine karşı immünolojik olarak gelişen inflamatuvar bir hastalıktır. Bu yazıda, idiyopatik üveit hastalarında ÇH sıklığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, kohort sebebi bilinmeyen üveit hastalarının araştırılması için, göz hastalıkları bölümü tarafından konsulte edilen hastalardan oluşturulmuştur. Tüm hastalar anamnez ve fizik muayene ile Behçet hastalığı, sarkoidoz ve diğer romatizmal hastalıklar için incelenmiştir. Belirli bir hastalığı yönlendiren belirti veya semptomu olmayan hastalar, laboratuvar incelemeleri ile irdelenmiştir. Kontrol grubu, Behçet üveiti olan hastalardan oluşturulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı anti-gliadin IgA, IgG ve anti-transglutaminaz antikorları açısından taranmıştır. Duodenal biyopsi, endike olduğu zaman uygulanmıştır.

Bulgular: Bu çalışmaya, 45 idiyopatik üveitli hasta (medyan yaş 43,9+13,0) ve Behçet üveitli 15 hasta (medyan yaş 36,9+10,8) hasta dahil edilmiştir. Antikor pozitifliği, idiyopatik üveit grubundaki 45 hastanın yedisinde ve Behçet üveiti grubundaki 15 hastanın birinde saptanmıştır. Antiglutaminaz antikorları, idiyopatik grubundaki hastaların sadece ikisinde görülürken, Behçet üveitli grubundaki hastaların hiç birinde görülmedi. İdiopatik üveitli hastanın biyopsisinde, ÇH bulguları saptandı. İlginç olarak, üveit diyet ile geriledi ve daha önceden tekrarlayan üveit atakları, bu hastada remisyona girdi.

Sonuç: ÇH, sık olmasa da, üveit için alta yatan bir faktör olabilir ve özellikle ÇH'yi destekleyen klinik ipuçları varlığında dikkate alınmalıdır. Fakat, üveit hastalarında ÇH için rutin tarama önerilmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Üveit, Çölyak Hastalığı, Behçet Hastalığı

ABSTRACT

Objective: Uveitis is inflammation of inner layers of eye. The most common causes of uveitis are rheumatologic diseases and infectious disease. Coeliac disease (CD) is a chronic inflammatory disease which is developed immunologically against gliadine, found in cereals. Herein, we aimed to investigate prevalence of CD among patients with idiopathic uveitis.

Materials and Methods: In this retrospective study, cohort was formed from subjects consulted by ophthalmology department for the investigation of uveitis of unknown cause. All patients were investigated for Behçet's disease, sarcoidosis and other rheumatic diseases by history and physical examination. Those patients who had no signs or symptoms directing a specific disease were scrutinized by laboratory examinations. Control group constituted Behçet's uveitis patients. All subjects were screened for anti-gliadin IgA and IgG and anti-transglutaminase antibodies. Duodenal biopsies were obtained whenever indicated.

Results: In this study, 45 idiopathic uveitis patients (median age 43,9+13,0) and 15 Behçet uveitis patients (median age 36,9+10,8) were included. Antibody positivity was detected in 7 of 45 patients in idiopathic uveitis group and in one of 15 patients in Behçet uveitis group. Antiglutaminase antibodies were detected in two patients of idiopathic group and none of Behçet uveitis group. One biopsy of idiopathic uveitis patient revealed CD findings. Interestingly, uveitis regressed with diet and former recurrent anterior uveitis attacks entered remission in this patient.

Conclusion: CD, although not frequent, could be an underlying factor for uveitis and should be considered, especially if there are other clinical clues that suggest CD. However, routine screening for CD in patients with uveitis is not recommended.

Key Words: Uveitis, Coeliac disease, Behçet's disease

Yazı daha önce "Coeliac Disease in Patients with Idiopathic Uveitis. XV. Mediterranean Congress of Rheumatology (MCR) 28-31 August 2014 – Istanbul, Turkey" kongrede poster bildirisi olarak sunulmuştur.

*Sorumlu Yazar: Dr. Rıdvan Mercan

Adres: Antakya Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Romatoloji Ünitesi, Altınçay Mah. Mehmet Kafadar Cad. No.53

31100, Hatay, Türkiye, Cep telefonu: 0 (532) 304 74 38, İş telefonu: 0 (326) 219 40 00, Fax: 0 (326) 227 24 40

E-mail: mercanridvan@hotmail.com

Geliş Tarihi: 09.11.2016, Kabul Tarihi: 09.01.2017

Giriş

Üveit, gözün iç tabakasının inflamasyonu olarak tanımlanabilir. Üveitin en sık saptanabilen nedenleri romatolojik ve infeksiyöz patolojilerdir. Önemli sayıda ki hastada üveitin etiyolojik nedeni bulunamamaktadır.

Çölyak hastalığı (ÇH) tahıl ürünlerinde bulunan gliadin proteinine karşı gelişen immün reaksiyon ve bunun sonucu olarak oluşan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. ÇH toplumun %1'ini etkilemektedir (1,2). ÇH genellikle karın ağrısı ile birlikte olan veya olmayan diyare, dispepsi gibi gastrointestinal semptomlarla kendini gösterir. Gastrointestinal sistem tutulumunun bir sonucu olarak malabsorbsiyon, demir eksikliği anemisi ve kilo kaybı da görülebilir. Bazen de ataksi, motor güçsüzlük, osteoporoz ve dermatit gibi ekstraintestinal bulgularla seyredebilir. Diğer yandan hastaların önemli bir kısmı semptomatik değildir.

ÇH seyrinde üveit görülebileceği bazı vaka serilerinde bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir popülasyon çalışmasında ÇH'da üveit prevalansının arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, idiopatik üveit tanısıyla izlenen hastalarda ÇH prevalansını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmada, hasta kohortu oftalmoloji bölümüne konsülte edilen 18 yaşından büyük nedeni bilinmeyen üveitli hasta grubundan oluşturuldu. Tüm hastalar ayrıntılı bir şekilde Behçet hastalığı, sarkoidoz ve diğer romatizmal hastalıklar açısından sorgulanıp, fizik muayeneleri gerçekleştirildi. Sorgulama sonunda spesifik romatizmal bir hastalık düşünülmeyen

olgularda; tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, sifiliz testleri, tüberkülin deri testi (TDT) ve paterji testleri, toksoplazma IgM ve IgG, Human leucocyte antigen (HLA)-B27, akciğer radyografisi, sakroiliak eklem grafisini içeren laboratuvar testleri istendi. Sonuç olarak, tüm araştırmalar sonucu tanı alamayan hastalar idiopatik üveit olarak sınıflandırıldı. Hasta kontrol grubu olarak da üveitli Behçet hastaları alındı. Çalışmaya 45 idiopatik üveiti ve kontrol grubu olarak 15 Behçet üveiti olan toplam 60 hasta alındı.

Tüm idiopatik üveitli ve kontrol grubundaki hastalar anti-gliadin IgA ve IgG ve anti-transglutaminaz antikor (AbTG2) açısından tarandı. AbTG2 antikorları ÇH tanısında çok yüksek sensitivite (%98-%100) ve spesifiteye (%94-%98) sahiptir (3). Endike olduğunda ÇH tanısı açısından duodenal biyopsi yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 15'i (%33,3) kadın, 30'u (%66,6) erkek ve ortalama yaşları $43,9 \pm 13,0$ olan 45 idiopatik üveitli hasta alındı. Kontrol grubu olarak alınan 15 Behçet hastasının sekizi (%53,3) erkek, yedisi (%46,6) kadın ve ortalama yaşları $36,9 \pm 10,8$ idi. İdiopatik üveitlerin 34'ü (%75,5) anterior üveit, beşi (%11,1) posterior üveit ve altısı (%13,3) panüveit şeklindeydi. Behçet hastalarının ikisinde (%4,4) anterior üveit, beşinde (%33,3) posterior üveit ve sekizinde (%53,3) panüveit vardı. Her iki grupta da intermediyer üveit yoktu. Hastaların yaş, cins, üveit tipleri ve otoantikor profili tablo 1'de sunulmuştur.

İdiopatik üveitli hastaların 24'ünde (%53,3) üveit unilateralken, 21 hastada (%46,6) bilateral idi. Hastaların 16'sı (%35,5) tek atak, 29'u (%64,4) iki

Tablo 1. Hastaların yaş, cins, üveit tipleri ve otoantikor profili

Özellik	İdiopatik Üveit N:45	Behçet Üveiti N:15	p
Yaş	$43,9 \pm 13,0$	$36,9 \pm 10,8$	
Cinsiyet, Erkek/Kadın	15/30	8/7	ad* (0.16)
Anterior üveit	34 (% 75.5)	2 (% 13.3)	<0.001
Posterior üveit	5 (% 11.1)	5 (% 33.3)	0.045
Panüveit	6 (% 13.3)	8 (% 53.3)	0.005 fischer**
Unilateral tutulum	24 (% 53,3)	4 (% 26,6)	0.07
Bilateral tutulum	21 (% 46,6)	11 (% 73,3)	0.07
Anti-gliadin Antikoru	7 (% 15,5)	1 (% 6,6)	ad* (0.66)
Anti-transglutaminaz antikoru	2 (% 4,4)	0 (% 0)	0 (% 0)ad* (0.4)

*anamlı değil (ad)

**fischer (fischer testi)

ve daha fazla atak geçirmişlerdi. Behçet hastalarının dördünde (%26,6) üveit unilateralken 11'inde (%73,3) bilateral idi. Hastaların üçü (%20) tek atak, 12'si (%80) iki ve daha fazla atak geçirmişlerdi.

Çalışmaya alınan tüm hastalara tarama amacıyla antigliadin antikorları (IgG and IgA) bakıldı. İdiopatik üveitli hastaların yedi tanesinde (%15,5) pozitif saptanırken, Behçet üveitli grubun sadece bir tanesinde (%6,6) pozitif saptandı. Doğrulama amacıyla bakılan anti-transglutaminaz antikorları idiyopatik üveitli grubun ikisinde (%4,4) yüksek titrede pozitif bulunurken, Behçet hastaları grubunda negatif bulundu. İdiopatik üveit grubunda pozitiflik saptanan hastalardan birine yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisi sonucu alınan biyopside ÇH ile uyumlu bulgular saptandı. İlginç olarak bu hastanın üveitinde diyet ile gerileme oldu ve daha önce rekürren anterior üveit atakları remisyona girdi. Diğer hastada diyet ile üveitinde bir değişiklik saptanmazken, hasta kabul etmediğinden endoskopik biyopsi yapılamadı. Sonuç olarak biyopsi ve antikor pozitifliği ile 45 hastanın sadece birine (%2,2) ÇH tanısı kondu.

Tartışma

Üveit görmeyi tehdit eden ve körlüğe yol açan önemli bir göz içi inflamasyondur. Herhangi bir etyolojik sebep saptanmadığında tanımlanan idiyopatik üveit, üveitlerin halen önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Biz bu çalışmada idiyopatik üveit nedeniyle takip edilen hastalarda ki ÇH sıklığını araştırmayı amaçladık. Çalışmanın sonucunda %2,2 idiyopatik üveitli hastada ÇH saptarken, Behçet hastalarının hiçbirinde ÇH'ye rastlamadık.

ÇH tanısı tipik intestinal semptomlar varlığında serolojik testler ve intestinal mukoza biyopsileri ile kolaylıkla koyulabilmektedir. Bazen yetişkinlerde tipik intestinal semptomlar olmadan, ekstraintestinal bulgularla kendini gösterebilmektedir. Osteoporoz, dermatitis herpetiformis, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisinin ÇH ile birlikte yakın ilişkili olabildiği bilinmektedir. Ayrıca hepatit, artrit, epilepsi, tip 1 diabetes mellitus, hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarında ÇH ile birlikteliği sık bildirilmektedir (4,5).

Literatürde üveit ile ÇH birlikteliği konusunda bir çok vaka takdimi vardır. Krifa ve ark. (6) 9 yaşında tip 1 diabetes mellitus ve üveit ile başvuran bir hastada ÇH birlikteliğini bildirilmişlerdir. Hastanın üveiti glutensiz diyet ile kaybolmuştur. Hyrailles ve

ark. (7) sadece glutensiz diyet ile düzelen üveit ve ÇH birlikteliği olan başka bir hasta rapor etmişlerdir. Aynı şekilde Klack ve ark. (8) 2,5 yıldır refrakter üveit ve ishal nedeniyle başvuran 28 yaşında bir kadın hasta tanımlamışlardır. Hasta daha önce prednizon (20 mg) ve 15 infüzyon infliksimab tedavisi almıştır. Hastada ishal, üveit ve sakroileit olması üzerine seronegatif enteroartropati düşünülerek sulfasalazin ve celecoxib başlanmıştır. Semptomlarda herhangi bir iyileşme olmaması üzerine yapılan endoskopik biyopside villöz atrofi ve ÇH uyumlu bulgular saptanmış ve antiendomisial antikor yüksek titrede pozitif bulunmuştur. İlaçları kesilerek, glutensiz ve düşük laktozlu diyet başlanan hasta tamamen asemptomatik seyrettiği bildirilmiştir. Bu vakada olduğu gibi üveiti olan hastaların iyi değerlendirilmesi toksik immünsüpresiflere maruziyeti azaltacağını düşündürmektedir. Yine benzer şekilde Ayyıldız ve ark. (9) tarafından bildirilen vakada; kısa boy ve üveit nedeniyle başvuran 11 yaşındaki bir hastaya ÇH tanısı konulmuş ve glutensiz diyet ile 6 ayın sonunda boyunun uzadığını ve üveitin tamamen düzeldiğini bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da tespit ettiğimiz tek ÇH'lı hastamızda, benzer şekilde glutensiz diyet ile üveiti kaybolmuş ve tekrarlamamıştır. Tüm bu vaka takdimlerinin yanında Mollazadegan ve ark.'nın (10) retrospektif olarak biyopsi ve antikor pozitifliği ile ÇH tanısı konmuş hastalarda yaptıkları çalışmada, üveit riskinin hafif arttığını bildirmişlerdir. Bu durumun sadece antikor pozitifliği olan hastalar içinde geçerli olduğunu ve ÇH'nın etyolojisi bilinmeyen üveit hastalarında düşünülebileceğini söylemişlerdir. Bizde çalışmamızda benzer olarak idiyopatik üveit grubunda ÇH sıklığını %2,2 olarak tespit ettik. Türkiye'nin dahil olduğu Avrupa ve birleşik devletlerde, ÇH tahmini prevalansı yaklaşık olarak %1-2 olduğu bildirilmiştir (11). Bununla karşılaştırdığımızda bizim çalışmamızda da hafif artmış bir riskten söz etmek olası gözükmemektedir.

Behçet hastalığı ile ÇH birlikteliğini gösteren yayınlar (12-14) olmasına karşın, Zamani ve ark. (15) ÇH prevalansına baktıkları 288 Behçet hastasında, sadece 1 (%0,3) hastada endoskopi biyopsi ve antikor ile ÇH tanısı, 4 hastada (%0,9) sadece antikor pozitifliği saptamışlardır. Sonuç olarak genel popülasyonla kıyaslandığında Behçet hastalığı ile ÇH arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır. Benzer şekilde Aldersyly ve ark., (16) ÇH için serolojik olarak taradıkları 52 Behçet hastasında pozitiflik saptamamışlardır. Bu sonuca göre de iki hastalık arasında herhangi bir ilişki

olmadığını öne sürmüşlerdir (16). Türkiye’den bildirilen iki yazıda da Behçet hastalarında ÇH için rutin tarama önermeyip, sadece demir eksikliği anemisi, ishal, abdominal distansiyon, kilo kaybı ya da açıklanamayan osteoporoz ve infertilite eşlik etmesi durumunda, ÇH için tarama yapılması gerektiğini önermişlerdir (17,18). Bizim çalışmamızda da kontrol grubu olarak aldığımız Behçet hastalarımızın sadece birinde anti gliadin antikorları pozitifken, anti-transglutaminaz antikorlar negatifti. Sonuç olarak, diğer çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da her ne kadar Behçet hasta sayısı az da olsa hiç birinde ÇH tespit edilmedi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, özellikle kontrol grubu olmak üzere olgu sayısının azlığı, çalışma ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından eşit olmaması, endomisyal antikor bakılamaması ve her hastaya endoskopik biyopsinin yapılamaması sayılabilir.

ÇH, özellikle osteoporoz, malabsorbsiyon ve dermatit gibi, ÇH’ni düşündüren olgularda üveitin altta yatan nedeni olabilir. ÇH için üveit hastalarında bu aşamada rutin tarama önermek mümkün olmasa da, üveitli hastalarda ÇH tanısını koymak, sadece diyet modifikasyonu ile hastalarda iyileşme sağladığından kritiktir. İdiopatik üveitli hastalarda ÇH ilişkisinden daha net bahsedebilmek için, daha geniş hasta grubunda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarın çıkar çatışması yoktur.

Teşekkür: Gazi üniversitesinde görevli, Prof. Dr. Berna Göker, Prof. Dr. Şeminur Haznedaroğlu, Prof. Dr. Mehmet Akif Öztürk, Doç. Dr. Abdurrahman Tufan, Doç. Dr. Berivan Bitik’e çalışmaya katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Nenna R, Tiberti C, Petrarca L, Lucantoni F, Mennini M, Luparia RP, et al. The celiac iceberg: characterization of the disease in primary schoolchildren. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(4): 416-421.
2. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42(8): 587-595.
3. Vitoria JC, Arrieta A, Arranz C, Ayesta A, Sojo A, Maruri N, et al. Antibodies to gliadin, endomysium, and tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29(5): 571-574.
4. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8(5): 383-389.
5. Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73(8): 711-716.
6. Krifa F, Knani L, Sakly W, Ghedira I, Essoussi AS, Boukadida J, et al. Uveitis responding on gluten free diet in a girl with celiac disease and diabetes mellitus type 1. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34(4-5): 319-320.
7. Hyrailles V, Desprez D, Beauerère L, de Ferrier F, Larrey D, Ramos J, et al. Uveitis complicating celiac disease and cured by gluten-free diet. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19(5): 543-544.
8. Klack K, Pereira RM, de Carvalho JF. Uveitis in celiac disease with an excellent response to gluten-free diet: third case described. *Rheumatology international*. 2011; 31(3): 399-402.
9. Arian-Ayyildiz Z, Uslu N, Balamtekin N, Saltik-Temizel IN. Uveitis: a rare presentation finding of celiac disease in childhood. *Turk J Pediatr* 2011; 53(2): 235-236.
10. Mollazadegan K, Kugelberg M, Tallstedt L, Ludvigsson JF. Increased risk of uveitis in coeliac disease: a nationwide cohort study. *Br J Ophthalmol* 2012; 96(6): 857-861.
11. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(41): 6585-6593.
12. Caldas CA, Lage LV, de Carvalho JF. Behçet's disease associated with celiac disease: a very rare association. *Rheumatol Int* 2010; 30(4): 523-525.
13. Triolo G, Triolo G, Accardo-Palumbo A, Carbone MC, Giardina E, La Rocca G. Behçet's disease and coeliac disease. *Lancet* 1995; 346(8988): 1495.
14. Lerner AJ. Neurological signs: Behçet's disease, coeliac disease, both, or neither? *Eur J Neurol* 2007; 14(2): e6.
15. Zamani F, Shahram F, Shakeri R, Zayyani H, Davatchi F, Amiri A, et al. Prevalence of celiac disease among patients with Behçet's disease in Iran. *Dig Dis Sci* 2009; 54(8): 1736-1739.
16. Aldersley MA, James TE, Markham AF, Howdle PD. Coeliac disease and Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(8): 710.
17. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Ozbalkan Z. Concomitant Celiac disease and Behçet's disease: a real association or just a coincidence? *Dig Dis Sci* 2010; 55(2): 537.
18. Ergül B, Koçak E, Köklü S. Behçet disease and celiac disease: to screen or not? *Rheumatol Int* 2012; 32(8): 2591-2592.