

Psoriasis Vulgaris Aktivasyonunda Angliadin Antikorlarının Rolü ve HLA Antijenleri ile İlişkisi

Kenan Aydoğan, Necdet Tokgöz, Şükran Tunalı

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen psoriasis vulgarisin (PV) otoimmün bir hastalık olan gluten duyarlılığı enteropatisi (GDE) ile olan birlikteliğine son yıllarda yapılan çalışmalarda dikkat çekilmektedir. Çalışmamızda aktif dönemdeki PV hastalarında GDE ile ilişkili otoantikörler olan IgA ve IgG antiigliadin antikor(AGA) pozitifliği ve bunların HLA antijenleri ile olan ilişkileri araştırıldı.

Bu amaçla, klinik ve patolojik olarak PV tanısı konan 42 olguda serum IgA AGA ve IgG AGA, serum immunglobulinleri, kompleman C3c ve C4, eozinofil katyonik protein (ECP), total IgE ve gluten spesifik IgE test sonuçları ile HLA sınıf I (ABC) ve sınıf II (DR, DQ) antijenleri incelendi. Sağlıklı ve akrabalık ilişkisi olmayan 40 kişi serolojik incelemeler için, 71 kişi de HLA antijenlerinin karşılaştırılması için kontrol grubu olarak alındı.

Araştırma grubunda saptanan IgA AGA test pozitifliği kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ($p=0.056$), IgG AGA , IgA ve/veya IgG AGA test pozitifliği açısından farklılık saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.03$). Araştırma grubunda, IgA ve/veya IgG AGA (+) ve (-) hastalar arasında, total IgE, serum ECP ve gluten spesifik IgE test sonuçları açısından farklılık bulunmadı. IgA AGA (+) ve IgA ve/veya IgG AGA (+) olgularda serum IgA düzeylerinde anlamlı oranda artış saptandı (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$). Araştırma grubu HLA sınıf I antijenleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IgG AGA (+) olanlarda HLA-A32'de artma ($p=0.02$), IgG AGA (-) ve IgA AGA (-) olanlarda HLA-A30'da artma (sırasıyla $p=0.02$, $p=0.04$) bulundu. HLA sınıf II antijenlerinde ise IgG AGA (+) olanlarda HLA-DR16 ve HLA-DQ1'de artma (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.006$), IgA AGA (+) olanlarda HLA-DQ1'de artma ($p=0.01$), IgA AGA(-) olanlarda , HLA-DR14'de artma saptandı($p=0.01$).

Sonuç olarak aktif PV olgularında farklı genetik alt yapılar gluten sensitif otoantikörlerin oluşumunda risk faktörü olabilir. Gelişen bu antikörler PV etyopatogenesinde faktör ya da kofaktör rolü oynayabilir. Bu sonuçların başka prospektif çalışmalarla da desteklenmesinin yararlı olacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, gluten, antiigliadin antikor, HLA antijenleri

Aydoğan K, Tokgöz N, Tunalı Ş. Psoriasis vulgaris aktivasyonunda angliadin antikorlarının rolü ve HLA antijenleri ile ilişkisi. TÜRKDERM 2002; 36: 188-193.

Summary

Background and Design: Recent reports about the association of gluten sensitive enteropathy (GSE) and psoriasis vulgaris (PV) of unknown etiology are noteworthy. In our study we investigated the positivity of IgA and IgG antiigliadin antibodies (AGA) which are related with GSE in PV patients as well as their relation with HLA antigens.

Materials and Methods: IgA AGA and IgG AGA, immunoglobulins, complement C3c and C4, eosinophil cationic protein(ECP), total IgE levels, gluten specific IgE antibodies and HLA class I(ABC) and class II (DR, DQ) antigens were investigated in 42 cases diagnosed as psoriasis vulgaris clinically and histopathologically, the control group included 40 healthy volunteers for serological comparison, 71 healthy volunteers were also evaluated for HLA antigens.

Results: While there was no statistically difference between study and control groups in respect with IgA AGA positivity ($p=0.056$). Positivity for IgG AGA, IgA or/and IgG AGA were statistically different ($p=0.001$, $p=0.03$ respectively). In the study group there was no difference of total IgE level, ECP and gluten specific IgE results in IgA and/or IgG AGA positive and negative patients. Serum total IgA antibody level was significantly elevated in IgA AGA positive and IgA and/or IgG AGA positive patients ($p<0.01$, $p<0.05$ respectively). When HLA Class I antigens were compared in study and control group, HLA-A32 positivity was significantly more frequent in IgG AGA positive patients ($p=0.02$), HLA-A30 was found to be elevated in IgG AGA negative and IgA AGA negative patients. Elevations of HLA-DR16 and HLA-DQ1 were found in IgG AGA positive patients ($p=0.01$, $p=0.006$ respectively) and HLA-DQ1 was found to be elevated in IgA AGA positive patients ($p=0.01$). HLA-DR14 was elevated in IgA AGA negative patients($p=0.01$).

Conclusion: In conclusion, different genetic structures may be risk factor for the formation of gluten sensitive autoantibodies in active PV. The development of these antibodies may be factors or cofactors in PV etiopathogenesis. We suggest that the results of our preliminary study should be confirmed with further research.

Key Words: Psoriasis, gluten, antiigliadin antibody, HLA antigens

Aydoğan K, Tokgöz N, Tunalı Ş. The role of antiigliadin antibodies and their relation with HLA antigens in activation of psoriasis vulgaris. TÜRKDERM 2002; 36: 188-193.

Alındığı Tarih: 19.11.2001 **Kabul Tarihi:** 10.10.2002

Yazışma Adresi: Uzm.Dr. Kenan Aydoğan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı 16059 Görükle, Bursa
Tel: 0224 442 81 44 Fax: 0224 442 92 29, e-mail: kenanaydoğan@ttnet.net.tr

Psoriasis derinin sık görülen atak ve tekrarlarla seyreden multifaktöryel, kronik, inflamatuvar ve hiperproliferatif, eritemli papuloskuamöz hastalıklarından biridir. Etyopatogeneizde bir çok faktör arasında ileri sürülen intestinal etyoloji için tam bir model oluşturulamamıştır¹. Psoriasis olgularında duodenoileokolonoskopik çalışmalarda subtotal/ total villöz atrofi ve intestinal permeabilite artışı gibi mukoza değişiklikleri saptanmıştır. Barsaklardaki bu değişikliklerin psoriazise eşlik eden nonspesifik intestinal bulgular mı? (dermatojenik enteropati) yoksa etyopatogeneizde rol oynayan bir faktör mü? olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır²⁻⁶. Son yıllarda psoriazisli olguların otoimmün bir hastalık olan gluten duyarlılığı enteropatisi (GDE) ve/veya gluten duyarlılığı ile birlikteliği⁷⁻¹¹ ve glutensiz diyet ile başarılı klinik yanıtları dikkat çekmektedir^{7, 12, 13}.

Bazı psoriasis vulgaris olgularında, farklı genetik alt yapılar gluten sensitif otoantikörlerin oluşumunda risk faktörü olabilir ve gelişen bu antikörler PV etyopatogenezinde faktör ya da kofaktör rolü oynayabilir. Bu amaçla çalışmamızda aktif dönemde şiddetli psoriasis vulgaris olgularında GDE ile ilişkili otoantikörler olan IgA antiigliadin antikör(AGA) ve IgG AGA pozitifliği ile bunların HLA antijenleri ile olan ilişkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Araştırmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran klinik ve patolojik olarak Psoriasis vulgaris tanısı alan aktif dönemdeki 42 hasta alındı. Olgulardan serum IgA AGA ve IgG AGA, serum majör immunoglobulinleri (IgA, IgG, IgM), kompleman C3c, C4 düzeyleri (ECP) ve gluten spesifik IgE test sonuçları ve HLA sınıf I (ABC) ve sınıf II antijenleri (DR,DQ) incelendi. Sağlıklı ve akrabalık ilişkisi olmayan yaşları ve cinsiyet özellikleri hasta grubunu tutan 40 kişi serolojik incelemeler, 71 kişi de HLA antijenlerinin karşılaştırılması için kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Antiigliadin antikörler ELISA yöntemiyle ölçüldü (Zeus Scientific, USA). IgA AGA ve IgG AGA düzeyleri; <150 AAU (Arbitrary unit)/ml: negatif, 150-180 AAU/ ml: şüpheli pozitif, 180AAU/ ml: pozitif olarak değerlendirildi.

Majör serum immunoglobulinleri, C3c ve C4 nefelometrik metod ile (Dade-Behring, Deerfield,IL) ölçüldü. Normal değerler IgA:70-400 mg/dl, IgG:700-1600 mg/dl, IgM:40-230 mg/dl, C3c:90-180 mg/dl, C4:10-40 mg/dl olarak kabul edildi.

Serum total IgE düzeyi Pharmacia CAP sisteminde UniCAP total IgE test kiti ELISA metodu ile (Pharmacia, France) ile değerlendirildi. Serum total IgE normal sınırları

yaş gruplarına göre değerlendirildi (0-1 yaş:5 Ku/ml, 1-3 yaş :9 Ku/yaş, 4-6 yaş:23 Ku/ml, 7-10 yaş:50 Ku/ml, 11-14 yaş: 34 Ku/ml, erişkin:0-120 Ku/ml).

Serum ECP düzeyi Pharmacia CAP sisteminde ELISA metodu ile (Pharmacia Diagnostics, France) çalışıldı ve normal serum düzey 0-24 ng/ml olarak kabul edildi. Serum gluten spesifik IgE Pharmacia CAP sisteminde UniCAP total IgE test kiti ELISA metodu ile (Pharmacia, France) çalışıldı (Class I düzeyi: 0.35-0.70 kU/L ve üzeri pozitif kabul edildi).Seroimmunolojik incelemelerin tamamı Mikrobiyoloji laboratuvarında yapıldı.

Olguların HLA doku tipi tayininde heparinli kan örnekleri dansite gradienti ile santrifüj edilerek mononükleer hücreler ayrıldı, bufy coat toplandı. T ve B lenfositlerden oluşan karışım sınıf I HLA antijenlerinin tespiti için HLA-ABS plağına ekildi. Sadece B lenfositler ayrılıp HLA-DR-DQ plağına ekimi yapılarak sınıf II antijenler(HLA DR ve DQ) saptandı. Viyobilite kontrolü yapılarak ayrıştırılan hücrelerin doku grubu tayini için iki aşamalı ve boya ayrıştırırmalı mikrolenfosit sitotoksikite yöntemi (Terrasaki ve McClland) ile Behring antiserumları (Biotest, Behring Marburg, Germany) bulunan plaklar kullanıldı. Değerlendirme protokole uygun olarak Mikrobiyoloji laboratuvarında yapıldı.

İstatistiksel analizler: Biyoistatistik AD'da yapılmıştır.

a-) Hasta ve kontrol grubundan elde edilen demografik özellikler ki-kare ve Student t testi kullanılarak, serum Ig (IgA, IgG, IgM, IgE), kompleman C3c, C4 düzeyleri ve ECP düzeyleri student t testi ile karşılaştırıldı.

b-) IgA AGA ve IgG AGA pozitiflik oranları, spesifik IgE test pozitifliği, serum total IgE ve ECP artma oranları ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

c-) IgA AGA, IgG AGA, IgA AGA ve/veya IgG AGA test pozitif ve negatif olan psoriazisli hastalar ile bu testlerin negatif olduğu kontrol grubunun serum serum Ig (IgA, IgG, IgM, IgE), kompleman C3c, C4 düzeyleri ve ECP düzeyleri Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldı.

Psoriasis hasta grubunda IgA AGA, IgG AGA, IgA AGA ve/veya IgG AGA test pozitifliği ile aynı cins serum immunoglobulinleri arasındaki ilişki nokta bi-serial korelasyon katsayıları (rb) bulunarak karşılaştırıldı.

Gluten duyarlılığı olan ve olmayan psoriazisli olgularda HLA- antijenlerini bulunduran olguların, bulundurmayan olgulara göre yakalanma şansının ne kadar yüksek olabileceği, rölatif risk(rr) hesaplaması, hasta ve kontrol grubunun HLA antijenleri ki-kare testi ve testin uygulanmadığı yerlerde Fisher'in kesin ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Demografik özellikler

Hasta grubunun 28'i kadın(%66.7), 14'ü erkek(%33.3), kontrol grubunun 29'u kadın (%72.5), 11'i erkek (%27.7) idi. Hasta grubunda kadınlarda yaş 38.89 ± 17.29 (aralık 7-69), erkeklerde 42.21 ± 14.30 (aralık 25-67), kontrol grubunda kadınlarda 35.13 ± 13.11 (aralık 12-60), erkeklerde 39.27 ± 14.24 (aralık 21-70) bulundu. Gruplar arasında cinsiyetlere ve yaşlara göre anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla ki-kare=0.1113, p=0.7387, kadınlarda p=0.07, erkeklerde p=0.50).

Seroimmünojik İncelemeler

i-) Serum immunoglobulinler(IgA, IgG, IgM, IgE), kompleman C3c, C4, ECP düzeyleri incelendiğinde psoriazisli olgularda C3c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış (p=0.0027), serum IgA ve ECP düzeylerinde artma eğilimi olduğu saptandı (sırasıyla p=0.0631, p=0.0631) (Tablo I). Araştırma grubunun kontrol grubuna göre IgA AGA test pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak artma eğilimi varken (%40.5'e %20, p=0.0564), IgG AGA ile IgA ve/veya IgG AGA test pozitifliği açısından farklılık bulundu (sırasıyla %33.3'e %5, p=0.001; %54.8'e %22.5, p=0.003) (Tablo II).

ii-) Araştırma grubunda IgA ve/veya IgG AGA pozitif ve negatif olgular arasında serum total IgE ve gluten spesifik

IgE test pozitifliği ile serum ECP artış oranları açısından farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.7496, p=0.3049 ve p=0.3166) (Tablo-II)

iii-) AGA pozitif ve negatif psoriazisli olgular ile AGA negatif kontrol grubu olguları arasında serum immunoglobulinleri, kompleman C3c, C4 ve ECP düzeyleri karşılaştırıldığında; IgA AGA ve IgA ve/veya IgG AGA pozitif olan hastalarda diğer iki gruba göre serum IgA düzeylerinde artış saptandı (sırasıyla p<0.01, p<0.05). IgG AGA pozitif hastalarda ise bu parametrelerde değişiklik saptanmamıştır. Psoriazisli hastalarda AGA pozitif olan olgularda aynı cins immunoglobulin serum düzeyleri nokta biserial korelasyon katsayıları ve p değerleri bulunarak kıyaslandığında; IgA AGA pozitif olgular (%40.5) ve IgA AGA ve IgG AGA pozitif olgularda serum IgA düzeylerinde artış saptanmıştır (sırasıyla p<0.01, rb=+0.36, t=2.440; p<0.05, rb=+0.25, t=1.633). IgG AGA pozitif olanlarda serum IgG düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo III).

HLA antijenleri

AGA tiplerine göre test pozitifliği olan ve olmayan psoriazisli olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; IgG AGA (+) olan olgularda HLA-A32'de artma (p=0.02), IgA AGA (-) ve IgG AGA (-) olanlarda HLA-A30'da artma (sırasıyla p=0.02 ve p=0.04) bulundu. HLA sınıf II antijenlerinde ise IgG AGA (+) olanlarda HLA-DR16 ve HLA DQ1'de artma

Tablo I: Psoriazis grubu olgular ve kontrol grubunun seroimmünojik incelemelerinin karşılaştırılması

Normal sınırlar	IgA 70-400 mg/dl	IgG 700-1600 mg/dl	IgM 40-230 mg/dl	IgE 0-120 kU/ml	C3c 90-180 mg/dl	C4 10-40 mg/dl	ECP 0-24 ng/ml
Çalışma grubu (n=42)							
Sınırlar	6.6-1240	120-2940	17.3-290	3.54-682.3	65.6-188	8.58-140	1.7-68.6
Ortalama ± SD	282.9±208.79	1335.1±502.9.	126.8±68.3	135.17±157.4	124.18±27.7	27.9±19.9	21.1±16.6
Kontrol grubu(n=40)							
Sınırlar	90.3-497	594-2100	29.9-358	3.54-922.4	24-171	11.2-492	4-46.4
Ortalama± SD	215.5±89	1292.8±304.6	138.6±65.75	90.3±159.9	106.8±22.3	34.5±75.4	15.4-9.9
Student t test	p=0.0631	p=0.6480	0.4286	0.241	0.0027	0.5890	0.0631

Tablo II: Psoriazis ve kontrol grubu olgularında antiigliadin antikor(AGA) , serum ECP, total IgE ve gluten spesifik IgE test sonuçları

		IgA AGA	IgG AGA	IgA ve/veya IgG AGA	Toplam	Serum Artma	ECP Normal	Total IgE Artma	Normal	Gluten spesifik IgE Pozitif	Negatif
Hasta Grubu (n=42)	Pozitif	17	14	8	23	9	14	9	14	7	16
	Negatif	25	28	19	19	4	15	6	13	3	16
Kontrol Grubu (n=40)	Pozitif	8	2	1	9	2	7	-	9	-	9
	Negatif	32	38	39	31	7	24	8	16	1	30

(sırasıyla $p=0.01$ ve $p=0.006$), Ig A AGA (+) olanlarda HLA-DQ1'de artma ($p=0.01$), IgA AGA(-) olanlarda HLA-DR14'de artma saptandı ($p=0.01$) (Tablo IV).

Tartışma

Deri hastalıkları ve ince barsaklar arasındaki ilişki üç grupta toplanabilir^{3,14}; a) Nonspesifik ilişki: primer ince barsak hastalığı nedeni nonspesifik deri değişiklikleri (akkiz iktiyoz gibi) ya da primer deri hastalığının nonspesifik barsak değişiklikleri (dermatojenik enteropati), b) Spesifik ilişki; başta deri hastalığı olmak üzere ince barsak hastalığı ile

birlikte (Dermatitis herpetiformis), c) Hem deriyi hem de barsağı etkileyebilen jeneralize hastalıklar (Sistemik sklerozis ya da PAN).

Psoriasis etyolojisi bilinmeyen kronik kutanöz hastalıklardan biridir. Deri tutulumu dışında eklem ve barsak bulgularının da görülmesi hastalığın sistemik tutulumlu otoimmün hastalık olabileceğini düşündürmektedir. Psoriasisli hastalarda çeşitli metodlarla intestinal permeabilitenin artmasının saptanması^{5,6} dışında jejunal- duodenal mukozal biyopsilerde total/subtotal atrofi ve mukozal incelme gibi^{2,4} yapısal değişikliklerin hastalığın etyopatogenezindeki ilişkisi açıklığa kavuşmamıştır. Bu anlamda konu ile ilgili olarak psoriasisdeki araştırmalar ikiye ayrılmıştır. Marks ve Shuster²⁻⁴ tarafından bu ilişki nonspesifik olarak yorumlanırken de Vos ve ark.¹⁴ ile Michaelsson ve ark.⁷⁻¹¹ tarafından psoriasisin spesifik intestinal sistem hastalığı (Coeliac hastalığı) ile birlikte olabileceği öne sürülmektedir.

Psoriasisli olgularımızda literatür ile uyumlu olarak serum IgA düzeylerinde artma eğilim ve C3c düzeylerinde artma saptanmıştır^{15,16}. Literatürde ayrıca psoriasisli olgularda tükürüsel IgA artışı^{15,17} ve psoriatik artritli olguların %50-80'inde dolaşan IgA kompleksleri bildirilmektedir^{18,19}.

Psoriasis immunopatogenezi ile ilişkili olarak son yıllarda Michaelsson ve ark.⁸ 302 psoriasis hastasının 49'unda (%16) IgA AGA ve/veya IgG AGA antikor tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada psoriasisli olgularda kontrol grubuna göre ortalama serum IgA ve IgG düzeylerinde artma oldu-

Tablo III. Araştırma grubu olgularında nokta biserial korelasyon katsayıları ve p değerleri

	Serum IgA	Serum IgG
IgA AGA pozitif n=17 (%40.5)	rb: +0.36 t: 2.440 p<0.01	---
IgG AGA pozitif n=14 (%33.3)	---	rb: -0.054 t: 0.3419 p>0.05
IgA AGA ve/veya IgG AGA pozitif n=23 (%54.8)	rb: +0.25 t: 1.633 p<0.05	rb: +0.09 t: 0.5749 p>0.05

Tablo IV: Psoriasisli hastalarda HLA antijen % sıklığı, kontrol grubu ile karşılaştırılması
Psoriasis olguları

Sağlıklı kontrol (n=71)	Anti AGA IgG		Anti AGA IgA		Anti AGA IgG ve/veya anti AGA IgA	
	Negatif (n=28)	Pozitif (n=14)	Negatif (n=25)	Pozitif (n=17)	Negatif (n=19)	Pozitif (n=23)
HLA ABC						
HLA-A30	5.6	21.4*	14.3	20**	17.6	15.8
HLA-A32	0.0	3.6	14.3Δ	8.0	5.9	0
HLA DR,DQ						
HLA-DR8	8.4	3.5	7.1	4	5.8	42.1&
HLA-DR14	2.8	14.3	14.3	20ψ	11.7	21£
HLA-DR16	12.6	21.4	42.8¥	28	29.4	26.3
HLA-DQ1	19.7	32.1	57.1‡	32	52.9†	26.3
HLA-DQ3	14.1	3.5	7.1	0	11.7	0
HLA-DQ8	5.6	14.3	21.4	16	17.6	42.1◊
*: p=0.0284	rr=0.0255	&: p=0.0013	rr=4.892	†: p=0.011	rr=2.685	
** :p=0.0486	rr=3.550	§: p=0.012	rr=7.100	_: p=0.006	rr=2.646	
#: p=0.0368	rr=3.859	£: p=0.0168	rr=7.474	‡: p=0.0067	rr=2.898	
Δ :p=0.0255	rr= 3.765	◊: p=0.0003	rr=7.414	_: p=0.0001	rr= 3.614	
¶: p=0.0059	rr=0.1033	¥: p=0.0147	rr=3.381	_: p=0.0005	rr=3.704	

ğu, IgM düzeylerinde farklılık saptanmadığı, sadece IgG antikor düzeyi ile IgG AGA ve IgA AGA pozitifliği arasında korelasyonu saptanırken IgA GA antikor yüksekliği ile artmış serum IgA ve IgG antikor düzeyleri ile arasındaki ilişkinin kesin olmadığı belirtilmiştir. Biz çalışmamızda psoriazisli olgularda serum IgA AGA pozitif olgular (%40.5) ve IgA AGA ve/veya IgG AGA pozitif olgularda serum IgA düzeylerinde artış saptadık. Aynı araştırmacıların daha sonra yaptıkları çalışmalarında 33 AGA antikor yüksekliği olan psoriazisli olguda sadece IgA AGA konsantrasyonu ile deri lezyonları şiddeti arasında ilişki saptamışlardır⁹.

Psoriazisli olgularda serum IgA AGA ve/veya IgG AGA antikor varlığı ile serum ECP düzeyleri arasında ilişki olabilir. Bu konu ile ilgili olarak Michaelsson ve ark.¹⁰ yaptıkları bir başka çalışmada 39 psoriazis hastasında AGA pozitifliği ile serum ECP ve total IgE düzeylerinin ilişkisinin incelendiği çalışmalarında; kontrollere göre anlamlı derecede artma saptanan serum ECP düzeylerinin serum IgA AGA ve/veya IgG AGA pozitifliği ile korelasyon göstermediği aksine AGA negatif olanlarda pozitif olanlara göre daha yüksek değerler gösterdiği vurgulanmıştır. Ayrıca total IgE düzeyi yüksek olan psoriazisli olguların serum ECP düzeylerinin, IgE düzeyi normal olanlarınkinden daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Hastalığın şiddeti ile ECP düzeyleri incelendiğinde, şiddetli psoriazisli olgularda kontrollere göre ECP serum düzeyinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak artmış ECP düzeylerinin hastalığın inflamatuvar aktivitesinin nonspesifik bir markeri mi? yoksa daha spesifik bir olayı mı? yansıtmaktadır bilinmemektedir. Bizim tüm psoriazis olgularımızda kontrollere göre serum total IgE düzeyinde farklılık bulunmazken, serum ECP düzeylerinde artma eğilimi, IgA AGA pozitif olan olgular ile IgA AGA ve/veya IgG pozitif olan olgularda serum IgA düzeylerinde artış ve aralarında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Psoriazis olgularında gluten sensitivitesinin işe karışabileceğinin bir göstere klinikoimmunolojik bir başka çalışmalarında Michaelsson ve ark.⁷ beşinde AGA yüksekliği, dördünde duodenal jejunal mukozal atrofi saptanan, dördü daha önce sistemik tedavilerden fayda görmemiş altı psoriazis olgusu ve bir palmoplantar püstülozlu olgu toplam yedi olguda başka bir tedavi yöntemi uygulamadan glutensiz diyet ile yaptıkları çalışmalarında; deri lezyonlarının tama yakın gerilemesi, daha sonra diyete glutenin eklenmesi ile deri lezyonlarının nüks etmesi ile psoriazisde gluten intoleransı olduğunu doğrulamaktadır. Aynı araştırmacılar daha sonra 33 AGA pozitif psoriazisli olguda yaptıkları bir diğer çalışmada glutensiz diyet ile 30 olguda üç aylık takip döneminde herhangi bir tedavi almadan PASI skorunda anlamlı derecede azalma saptarken, AGA düzeylerinde % 82 olguda azalma, tedavi öncesi AGA se-

rum düzeyi yüksek olan olgulardaki ECP düzeylerinde ise anlamlı azalmalar saptanmıştır. Diyete gluten eklenen 30 hastanın 18'inde psoriatik lezyonlarda alevlenme saptamışlardır¹². Ayrıca literatürde gluten enteropatisine eşlik eden psoriazisli olgularda glutensiz diyet ile psoriatik deri ve eklem bulgularının gerilediğini bildiren başka çalışmalar da vardır^{13,20}.

Psoriazisli olgularda gluten enteropatisine ilişkin bu serolojik ve intestinal bulgular nasıl açıklanabilir?. Her ne kadar genetik ilişki farklı gibi görünse de her iki hastalıkta da 6. kromozomun p kolunda ortak genetik lokus düşünülmektedir²¹. Ancak psoriazis ve latent gluten duyarlılığı arasındaki genetik ilişkinin olup olmadığı araştırılmaktadır. Çölyak hastalarında gliadine özel CD4+ T lenfositleri saptanmıştır ve gliadin HLA DQ2 tarafından bu hücrelere sunulmaktadır. Böylece intestinal hastalık (Çölyak hastalığı) ve deri hastalığı (Dermatitis herpetiformis) birlikteliği arasındaki ilişki HLA-DQ2 ile ilişkilendirilmiştir²². Ancak literatürde psoriazisli olgularda serum AGA pozitifliği ile HLA ilişkisi olabileceğine dair çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan araştırmamız ilk incelemedir. Biz psoriazis olgularımızda IgG AGA (+) olan olgularda HLA-A32'de artma, IgA AGA (-) ve IgG AGA (-) olanlarda HLA-A30'da artma, HLA sınıf II antijenlerinde ise IgG AGA (+) olanlarda HLA-DR16 ve HLA DQ1'de artma, Ig AGA + olanlarda HLA-DQ1'de artma, IgA AGA(-) olanlarda HLA-DR14'de artma saptadık (Tablo-IV).

Çölyak hastalığı ve dermatitis herpetiformiste ince barsak histolojisi normal olsa bile intestinal permeabilite artmış olabilir^{23,24}. Bu durum psoriazis olgularında da latent gluten duyarlılığı olarak görülebilir¹². Çölyak hastalarında gliadin peptidlerine moleküler benzerlik gösteren viral veya bakteriyel superantijenlerinin rolündeki gibi²⁵, predispoze psoriazisli olgularda (gluten duyarlılığı olan AGA pozitif psoriazisli olgular) artmış intestinal permeabilite ile intestinal floranın bakterileri ya da onların superantijenleri psoriazisin alevlenmesine yol açabilir²². Antigliadin antikor yüksekliği olan psoriazis olgularında deri lezyonlarının daha şiddetli olması^{8,9} ve glutensiz diyet ile bu etkinin azaltılması da bunu desteklemektedir^{12,13,20}.

Olayın immunolojik yönüne baktığımızda psoriatik plaklarda T hücreleri predominant olarak Th1 fenotipinde olup interferon gama ve interlökin 2 üretirler. Bu sitokinlerin serum seviyeleri de psoriazisli olgularda yüksek bulunur²⁶. İn vitro çalışmalarda Çölyak hastalarından alınan T hücrelerinin glutene cevabı benzer sitokinlerle olmaktadır²⁷. Gerek Çölyak hastalığının²⁸ gerekse de psoriazisin²⁹ interferon alfa tedavisi esnasında geliştiği de bildirilmiştir. Bu sitokinlerin serum seviyelerinin yükselmesi uygun kişilerde ya Çöl-

yak hastalığı ya da psoriasis gelişimine neden olabilir²¹. Lamina propriada superantijen Stafilokokus aureus enterotoksin B (SEB) ile aktive edilen T lenfositler sonrasında yapılan lamina propria mezenkimal hücre kültüründe keratinocyte growth factor (KGF; FGF7: keratinosit büyüme faktörü) ve transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) arttığı saptanmıştır³⁰. Bu faktörler mukozal epitelyal hiperplazisi için önemli olabildiği gibi psoriasisde epidermal proliferasyon için de önemli olabilir. Görüldüğü gibi gluten bu intestinal immunolojik aktiviteyi tetikliyor ya da kolaylaştırıyor olabilir.

Çalışmamızda aktif dönem şiddetli PV olgularında yüksek oranda AGA test pozitifliği saptanmıştır. Bu sonuçlara göre geleneksel beslenme alışkanlığımızda unlu ve kepekli gıdaları bol tüketen bir toplum olduğumuz için, özellikle aktif dönemdeki ağır seyreden psoriasisli olgularda AGA serum seviyelerine bakılmasının ve gerekli görüldüğünde gluten enteropatisi için duodonoileokolonoskopik inceleme yapılmasının faydalı olacağına inanıyoruz.. Bazı psoriasis vulgaris olgularında, farklı genetik alt yapılar gluten sensitif otoantikorların oluşumunda risk faktörü olabilir ve gelişen bu antikorlar PV etyopatogenezinde faktör ya da kofaktör rolü oynayabilir. Bu bilgilerden yola çıkarak psoriasis tedavisinde glutensiz diyetin diğer tedavileri destekleyici, alternatif bir yöntem olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Bu görüşlerin başka prospektif çalışmalarla da desteklenmesinin yararlı olacağı kanısındayız.

Kaynaklar

- McMillan DL, Richards DG, Mein EA, Nelson CD: Systemic aspects of psoriasis. An integrative model based on intestinal etiology. *Integr Medicine* 2000;2:105-113.
- Shuster S, Watson AJ, Marks J: Small intestine in psoriasis. *Br Med J* 1977;3:458-460.
- Marks J, Shuster S: Dermatogenic enteropathy. *Gut* 1970;11:292-298.
- Marks j, Shuster S: Psoriatic enteropathy. *Arch Dermatol* 1971;103:676-678.
- Hamilton I, Fairris GM, Rothwell J, Cunliffe WJ, Dixon MF, Axon AT. Small intestinal permeability in dermatological disease. *Q J Med* 1985;56:559-567.
- Humbert P, Bidet A, Treffel P, Drobacheff C, Agache P: Intestinal permeability in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci* 1991;2:324-326.
- Michaëlsson G, Gerdén B: How common is gluten intolerance among patients with psoriasis? *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991;71:90.
- Michaëlsson G, Gerdén B, Ottoson M, Parra A, Sjöberg O, Hjelmoust G, Löf L: Patients with psoriasis often have increased serum levels of IgA antibodies to gliadin. *Br J Dermatol* 1993;129:667-673.
- Michaëlsson G, Kraaz W, Gerdén B, Hagforsen E, Hjelmqvist G, Löf L et al.: Increased lymphocyte infiltration in duodenal mucosa from patients with psoriasis and serum IgA antibodies to gliadin. *Br J Dermatol* 1995;133:896-904.
- Michaëlsson G, Kraaz W, Gerdén B, Hagforsen E, Lundin IP, Loof L et al.: Patients with psoriasis have elevated levels of serum eosinophil cationic protein and increased numbers of EG2 positive eosinophils in the duodenal stroma. *Br J Dermatol* 1996;135:371-378.
- Michaëlsson G, Kraaz W, Hagforsen E, Pihl Lundin I, Loof L. : Psoriasis patients have highly increased numbers of tryptase-positive mast cells in the duodenal stroma. *Br J Dermatol* 1997;136:866-870.
- Michaëlsson G, Gerdén B, Hagforsen E, Nilsson B, Pihl-Lundin I, Kraaz W et al.: Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten free diet. *Br J Dermatol* 2000;142:44-51.
- Basex A, Gaillet L, Basex J: Gluten free diet and psoriasis. *Ann Dermatol Syphiligr* 1976;103:648-650.
- De Vos RJ, De Boer WA, Haas FD: Is there a relationship between psoriasis and coeliac disease? *J Intern Med* 1995;237:118.
- Goilhou JJ, Clot J, Meynasier J, Lapinski H. Immunologic aspects of psoriasis. *Br J Dermatol* 1976;94:501-507.
- Rosenberg EW, Noah PW, Wyatt RJ, Jones RM, Kolb WP: Complement activation in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:16-20.
- Oon CH, Goodwin PG, Kind PR, Seah PP, Fry L: Salivary IgA in patients with psoriasis and dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol* 1973;53:340-342.
- Hall RP, Gerber LH, Lawley TJ: IgA immune complex in patients with psoriatic arthritis. *Clin Res* 1982;30:262.
- Laurent MR, Panayi GS, Shepherd P: Circulating immune complexes, serum immunoglobulins and acute phase proteins in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981;40:66-69.
- Cottava F, Cosso D: Psoriatic arthritis and coeliac disease in childhood. A case report. *Pediatr Med Chir* 1991;13:431-433.
- Chalmers RJG, Kirby B: Gluten and psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;142:1-7.
- Halopainen P, Mustalahti K, Uimari P, Collin P, Maki M, Partanen J: Candidate gene regions and genetic heterogeneity in gluten sensitivity. *Gut* 2001;48:696-701.
- Vogelsang H, Schwarzenhofer M, Obenhuber G: Changes in gastrointestinal permeability in celiac disease. *Dig Dis* 1998;16:33-336.
- Gawkröder DJ, Mc Donalds C, O'Mahony S, Ferguson A: Small intestinal function and dietary status in dermatitis herpetiformis. *Gut* 1991;32:377-382.
- Barbeau WE, Novascone MA, Elgert KD: Is coeliac disease due to molecular mimicry between gliadin peptide -HLA class II molecule-T cell interactions and those of some unidentified superantigens? *Mol Immunol* 1997;34:535-541.
- Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Powles Aifry L: Psoriasis : A T cell mediated disease induced by streptococcal superantigens?. *Immunol Today* 1995;16:145-149.
- Nilsen EM, Johnsen FL, Lundin KE, Johansen FE, Fausa O, Sollid LM et al.: Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon-gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:551-563.
- Bardella MT, Marino R, Meroni PL: Celiac disease during interferon treatment. *Ann Intern Med* 1999;131:157-158.
- Wolfer LU, Goerdts S, Schroeder K, Zouboulis CC, Orfanos CE: Interferon alpha induced psoriasis vulgaris. *Hautarzt* 1996;47:124-128.
- Bajaj Elliott M, Poulosom R, Pender SL, Wathen NC, MacDonald TT: Interactions between stromal cell-derived keratinocyte growth factor and epithelial transforming growth factor in immune-mediated crypt cell hyperplasia. *J Clin Invest* 1998;102:1473-1480.