

CELIAKIE

MUDr. Karel Goldemund, CSc.

Dětské a dorostové oddělení NsP Vyškov

Celiakie je onemocnění, jehož projevy jsou vyvolané autoimunitními mechanizmy, které byly spuštěny účinkem prolaminů, především gliadinu. U geneticky vnímavých jedinců dochází k širokému spektru slizničních změn, především na sliznici jejunu a k projevům malabsorpce, projevující se charakteristickými projevy u dětí ve věkové skupině mezi 8–20 měsícem. Onemocnění se však častěji manifestuje ve formě subklinické nebo oligosymptomatické nebo atypickými projevy a jeho diagnostika je pak často velice obtížná a někdy doba od objevení se příznaků ke stanovení diagnózy může trvat i roky. Prevalence všech forem celiakie v populaci je vysoká, udává se 1:200–300 a pro včasnou diagnostiku a terapii je nutno brát v úvahu všechny její pestré projevy.

Klíčová slova: etiopatogeneze, subklinické, oligosymptomatické a atypické formy, střevní biopsie, sérologické vyšetření, asociované choroby.

CELIAKIA

Celiac disease is a disease caused by mechanisms of autoimmunity provoked by prolamine and gliadine at first. In genetic sensitive persons it is coming to a spread spectrum of mucosal changes in advance in jejuna mucosa and to malabsorption, seeing as characteristic manifestations in children in age of 8 to 20 month. But the disease is more often manifested in a subclinical form or as oligosymptomatic or atypical disease and then to provide a diagnosis is more difficult and the settlement may take a duration of years. The occurrence of all celiac forms in the population is high indeed. It is given in the number of 1:200 to 300 and for an early diagnosis and therapy we have to considerate all variegated manifestations of this disease.

Key words: etiopathogenesis, subclinical, oligosymptomatic and atypical forms, enteral biopsy, serologic screening, associated diseases.

Celiakie je onemocnění, jehož projevy jsou vyvolané autoimunitními mechanizmy, které byly spuštěny účinkem prolaminů, které jsou obsaženy v obilovinách. Mezi nejagresivnější prolaminy patří gliadin – frakce lepku (gluten) z pšeničných zrn, hordein z ječmene a secalin ze žita, minimálně škodlivý nebo dokonce bez účinku je avenin (oves). (1) Účinkem gliadinu u geneticky vnímavých jedinců dochází k širokému spektru slizničních změn, především na sliznici jejunu. Genetická predispozice k onemocnění je charakterizována vysokou incidencí některých znaků HLA a podstatně vyšším výskytem onemocnění u příbuzných I. stupně (2, 3, 4, 5).

Prevalence celiakie v populaci je mnohem vyšší než se předpokládalo a dnes se udává 1:200–300 (4, 2, 6). Vzhledem k pestrým klinickým projevům, které ne vždy se prezentují známými klasickými projevy dětí věkové skupiny mezi 8–20 měsícem a vzhledem k tomu, že onemocnění se často manifestuje subklinickou nebo oligosymptomatickou formou především u dětí starších nebo dospělých, je doba od objevení se příznaků ke stanovení diagnózy někdy i několik roků (2).

Etiopatogeneze onemocnění není zcela jasná, pokouší se ji vysvětlit několik teorií (7, 8, 5, 3):

- teorie deficitu peptidáz s přímým toxickým působením složek gliadinu na sliznici tenkého střeva
- teorie lektinová – lektiny jsou bílkoviny schopné vázat neúplné (porucha syntézy glykoproteinů) oligosacharidové řetězce glykoproteinů zralých enterocytů a poškozovat je, podobná reakce se předpokládá při vazbě gliadinu s oligosacharidy,
- teorie membránová – u nemocných léčených i neléčených je zvýšená permeabilita sliznice tenkého střeva, která se může podílet na vzniku podmínek pro tvorbu sliz-

ničních lézí, v etiopatogenezi se mohou uplatnit předchozí infekce adenovirem typu 12, který má aminokyselinové sekvence gliadinu, což umožňuje zkříženou reakci protilátek mezi oběma antigeny a možné nastartování mechanismů vedoucích k slizničním změnám

- teorie primárního imunodefektu – aktivace humorální i celulární imunity spouštějící kaskádu dějů vedoucích k slizničnímu poškození.

Teorie o působení imunopatologických mechanismů při vzniku celiakie je přijímána nejčastěji.

Klinické projevy

K typickému a známému obrazu celiakie, který nečiní diagnostické potíže, patří protrahované průjemy s příznaky malabsorpce a nápadně velké břicho u dítěte ve věku kolem 1 roku věku. U některých dětí se manifestuje jen neprospíváním, anorexií a zvracením, děti jsou často iritované. Poruchy resorpce jsou charakterizovány hnilobnými procesy v tlustém střevě v důsledku poruchy resorpce peptidů a mastných kyselin a tvorbou kyseliny mléčné při zkvašování cukrů. V důsledku těchto pochodů může být stolice šedá, mastně se lesknoucí, napěněná, kopiozní, obsahuje nevstřebané vitaminy, minerály a obsahuje větší množství vody, pH stolice se snižuje pod 5,5. Obtížnější je posouzení atypických projevů onemocnění a jejich správné diagnostické zařazení.

Atypické projevy manifestace celiakie

(9, 10, 5, 11, 6, 2, 12)

Velký význam v diagnostice celiakie mají sérologické testy, i když stále rozhodující roli pro stanovení diagnózy má biopsie jejunální sliznice (6, 4, 5, 13, 3, 14, 2, 6). Sérologické vyšetření zahrnuje stanovení ELISA metodou IgA

(event. i IgG) protilátek proti gliadinu (AGP) a endomyziu (AEP), senzitivita a specifita vyšetřovaných protilátek je různá, mění se s věkem, ale u dětí do 2–3 let věku je vysoká, u AEP téměř 100%. Méně často, spíše při diskordantních výsledcích, se vyšetřují antiretikulinové protilátky (ARP) nebo nověji zavedené protilátky proti tkáňové transglutamináze (AtTGP). Důležitá je především pozitivita AEP, neboť se nalézá téměř výlučně u celiakie. U každého pacienta je vždy nutno vyšetřit v rámci stanovení AGP a AEP i sérové IgA, neboť při jejich deficitu mohou být vyšetřované IgA protilátky negativní a je nutno je detekovat v izotypu IgG nebo IgM. Přítomné AEA jsou markerem glutenem spuštěného autoimunitního procesu, který je spojen se slizničním poškozením nebo jen signalizuje latentně-potenciální onemocnění nebo může být projevem jenom imunologické aktivity gluten-senzitivního jedince s normální sliznicí. Z uvedeného vyplývá, že klíčové postavení v diagnostice celiakie má enterobiopsie, nejlépe z první jejunální kličky (asi 10 cm distálně od Treitzova ohbí), ale ani biopsie není 100% zárukou stanovení správné diagnózy, neboť změny nemusí být vždy difúzní anebo podobné změny mohou být i u jiných střevních chorob jako je lambliaza, intolerance bílkovin, autoimunitní enteropatie. Původní diagnostický postup vyžadoval provedení 3 biopsií jak uvádí algoritmus, v současné době je snaha počet biopsií snížit, názory však nejsou zcela jednotné.

Klinické formy onemocnění (2, 5, 6, 8)

Rozlišujeme celiakii aktivní, tichou, latentní a potenciální. Dnes se předpokládá, že asymptomatických forem je asi 7× více než symptomatických. Při *aktivní celiakii* jsou vyjádřeny ve větší či menší míře projevy klinické a histologické, vyšetření prokazuje charakteristické atrofické slizniční změny. *Tichá celiakie* nemá zřetelné klinické projevy, histologický nálezn je však pozitivní a v séru jsou pozitivní AEP, AGP. *Latentní celiakie* není většinou bez intestinálních symptomů, ale důkaz enteropatie chybí. Latentní celiakie musí splňovat tato kritéria:

- často klinické příznaky přítomny
- normální sliznice tenkého střeva při normální stravě s lepkem
- u pacienta byly již v minulosti zachyceny histologické změny, které odpovídaly diagnóze
- celiakie nebo enterobiopsie je necharakteristická anebo změny na sliznici budou zjištěny v budoucnosti při dalším histologickém vyšetření

Tabulka 1. Atypické projevy manifestace celiakie

orgán	symptom	možná příčina
hematopoéza	anémie krvácení trombocytóza	malabsorpce Fe, kys. listové, vit. B ₁₂ okultní krvácení hypoprotrombinémie hyposplenismus
skelet	osteopénie osteomalacie, osteoporóza artralgie, artritidy malý růst	malabsorpce vitamínu D a kalcia snížení IGF -1
svalstvo	slabost, atrofie	malnutrice, elektrolytové poruchy
nervový systém	periferní neuropatie křečové stavy EEG změny atrofie mozku cerebrální kalcifikace nejasné psychiatrické stavy (deprese, iritabilita, zhoršení školního prospěchu)	deficit tiaminu a vitamínu B ₁₂ neznámá neznámá neznámá neznámá neznámá
endokrinní systém	sek. hyperparathyreoidismus	malabsorpce vitamínu D a kalcia
kůže	dermatitis herpetiformis Duhring folikulární hyperkeratóza petechie edémy	granulární IgA depozita poruchy metabolismu vit. A hypoprotrombinémie, trombocytopenie hypoproteinémie
GIT, játra	zvýšené AST, ALT rekurentní bolesti břicha hypoplázie skloviny rekurentní aftózní stomatitis zácpa	neznámá
poruchy pohlavních žláz	opožděné menarché časněji se dostavuje menopauza častější sekundární amenorea častější výskyt potratů oligospermie neplodnost	neznámá

- pozitivní AEP, AtTGP.

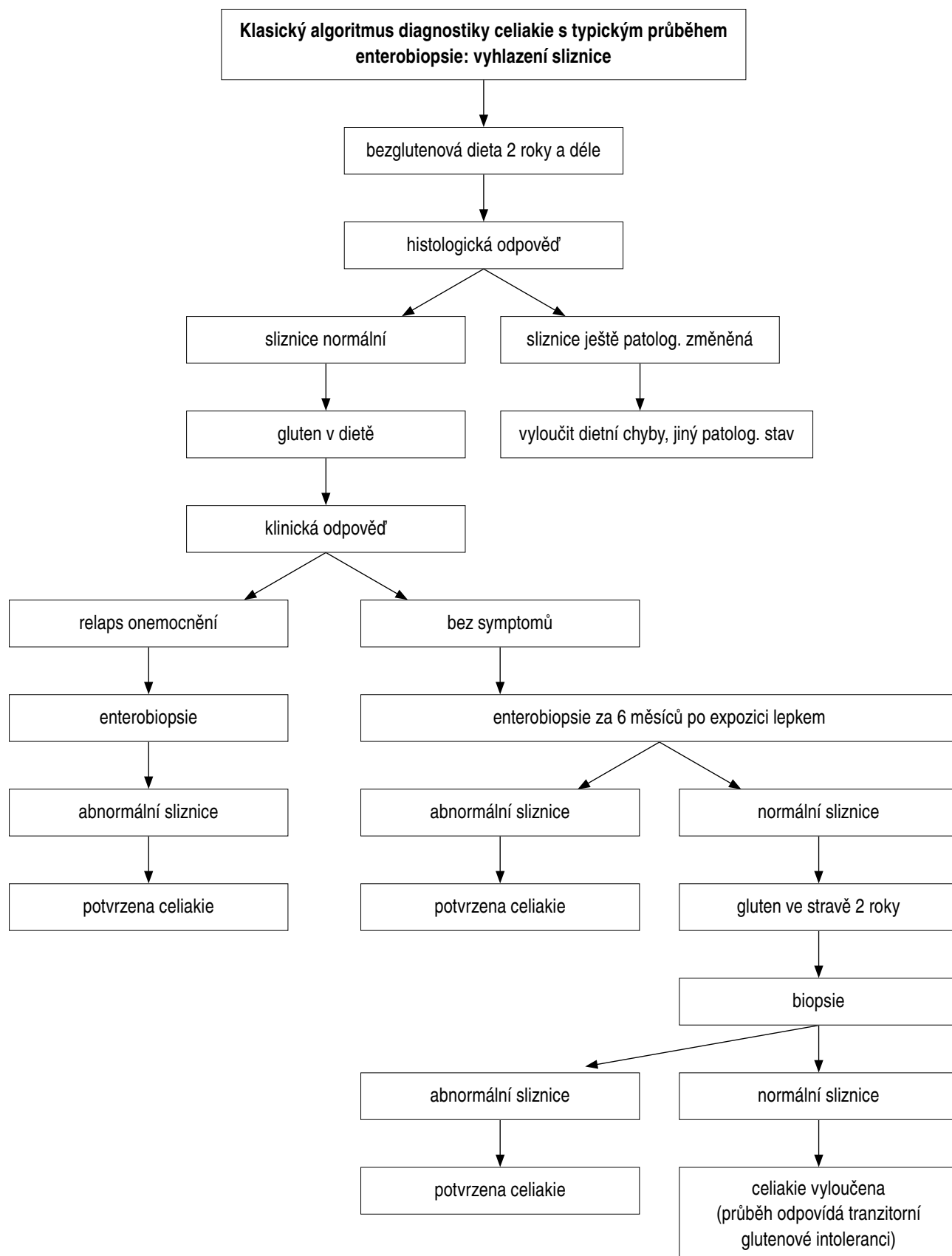
Potenciální celiakie je charakterizována chyběním klinických příznaků, normálním histologickým nálezem na jejunu a pozitivitou AEP. Pacient má onemocnění, které je asociováno s celiakií nebo někdo z přímých příbuzných má celiakii.

Přechodná glutenová intolerance asi u 5 % dětí s „celiakií“ diagnostikovanou do 2 let věku není vždy uznávána a měla by splňovat tyto podmínky:

- iniciálně nemoc s těžkou enteropatií, nelišící se od klasické celiakie
- kompletní remise při bezlepkové stravě
- vyléčení na bezlepkové stravě
- normální střevní sliznice po 2 letech diety s glutenem.

Osud těchto dětí není z hlediska exacerbace onemocnění znám, děti zřejmě budou vyžadovat dlouhodobé sledování i s opakovanou biopsií po více letech, pozdní relaps je asi možný.

V současné době se jeví pro diagnostiku celiakie dostačující, provedou-li se jen 2 enterobiopsie, někteří autoři dokonce tvrdí, že stačí jedna. Kolik biopsií je skutečně potřebných k potvrzení diagnózy, je stále předmětem sporů (3, 5, 1). Pokud zůstaneme u kompromisu 2 biopsií, pak potvrdí-li první biopsie provedená v průběhu akutních projevů onemocnění charakteristické slizniční změny, doporučí se bezlepková dieta. Po nasazení bezlepkové diety se sleduje



jen klinický stav nemocného a pokles AGP a AEP. Druhá biopsie se provádí, je-li průběh asymptomatický a protilátky poklesly, (asi v 6 letech), většinou před nástupem dítěte do školy a po předchozí 3–6 měsíční expozici lepkem (stačí 2 krajíce chleba denně = asi 5 g lepku).

Slizniční změny intestinální, celiakálního charakteru (intestinální atrofie klků a hyperplázie krypt), nemusí být především u dětí do 3 let věku výlučně vyvolány celiakií. Příčiny mohou být i jiné (v těchto případech není většinou hyperplázie krypt tak vyznačena nebo chybí), např.:

- IgA defekt, hypogamaglobulinémie, agamaglobulinémie
- parazitární nemoci (lamblíáza, kryptosporidiová infekce)
- intolerance bílkovin (mléko, soja, vejce, kuřata, ryby) u kojenců, tropická sprue
- difuzní intestinální lymfom
- bakteriální osídlení tenkého střeva
- stav po resekci žaludku
- virová gastroenteritida (rotaviry)
- autoimunní enteropatie
- eozinofilní gastroenteritida.

U starších dětí jsou atrofické slizniční změny způsobené vyjimečně jinou příčinou než celiakií.

Diagnostika *atypických, oligosymptomatických a asymptomatických forem* začíná většinou u výsledků laboratorních vyšetření, především AGP, AEP (event. ARP a At-TGP), doplněných event. výsledky vyšetření prokazujících malabsorpci, diagnostiku završí provedení enterobiopsie. Nezbytným předpokladem pro vyslovení podezření na tyto formy je jak znalost atypických projevů onemocnění, tak i chorob, které jsou s celiakií asociovány. (11, 15, 14, 6, 13) Mezi choroby, které se vyskytují s celiakií častěji než v běžné populaci, patří:

- autoimunitní tyreoiditida
- defekty skloviny
- recidivující stomatitida
- deficit sérového IgA
- IgA nefropatie
- dermatomyositis
- atopická onemocnění
- plicní hemosideróza
- Sjögrenův syndrom
- diabetes mellitus I. typu

Literatura

1. Ulshel, U.: Malabsorptive Disorders s. 1165-1167 in Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Jenson, H. B.: Nelson Textbook of Pediatrics. 16 vyd. Philadelphia, W. B. Saunders comp. 2000, 2414 s.
2. Tlaková-Hogenová, H., Tučková, L., Štěpánková, R., et al.: Imunopatogenetické mechanismy celiakie. s. 181–197 in Pozler, O.: Gastroenterologie. Trendy soudobé pediatrie, 1. vyd. Praha, Galen 1999, 274 s.
3. M. Šašinka: Malabsorpční syndrom, s. 380–395 in Šašinka M., T. Šagát a spol.: Padiatria I. 1. vyd. Košice, Status, s.r.o. 1998, 620s.
4. Kolek, A., Lochmann, L., Tichý, M.: Význam vyšetřování antigliadinových protilátek pro diagnostiku a léčbu celiakie u dětí. Čs. pediat., 47, 1992, s. 705–708.
5. Kolek, A.: Celiakie, s. 75–83 in Mihál, V., a kol.: Vybrané kapitoly z pediatrie II. 1. vyd. Universita Palackého v Olomouci 1998, 128s.
6. Gregar, I., Kolek, A., Kojecý, Z., Musil, D., Gregar, J.: Celiakie dospělých – klinické projevy a při druženém onemocnění. Prakt. Lék., 80, 2000, č. 11, s. 617–620.
7. Auricchio, S.: Aktuelle Vorstellungen zur Pathogenese der Zöliakie. Wiener klin. Wschr. 98, 1986, č. 16, s. 517–520.

- Downova choroba
- epilepsie
- maligní onemocnění (vysoké riziko vzniku maligního lymfomu, ale i adenokarcinomů)
- primární biliární cirhóza
- sklerotizující cholangitis
- nespecifické chronické střevní záněty
- Turnerův syndrom
- autoimunní endokrinopatie
- revmatická onemocnění.

Chyby při diagnóze

Přítomnost AGP neznamena vždy důkaz celiakie. Antigliadinové protilátky jsou spíše projevem zvýšené permeability stěny střevní pro bílkovinu a nemusí mít vztah k celiakii (3). Falešně negativní diagnóza – uvolnění diety bez přítomnosti symptomů neznamena vyléčení celiakie! Extraintestinální příznaky mohou být jedinými klinickými projevy celiakie, proto je nutno jim věnovat pozornost stejně jako asociovaným chorobám a v obou případech pátrat po celiakii. Stejnou pozornost je nutno věnovat i sourozencům dětí s celiakií a dětem rodičů s celiakií.

Rizika nepoznané a neléčené celiakie

- poruchy růstu, opožděná puberta
- pozdní menarche, častěji potraty
- u mužů hypogonadismus, oligospermie
- osteopatie
- epilepsie, deprese
- vysoké riziko vzniku maligního lymfomu.

Po desetiletém trvání nemoci dochází ke vzniku malignit až v 15 % případů. U nemocných s celiakií je zvýšená incidence i nádorů mimo trávicí trakt.

Terapie

Prokázaná celiakie je léčena celoživotní bezlepkovou stravou, v přípravě této stravy se používá mouka sojová, rýžová, kukuřičná nebo komerční potravinářské výrobky s označením bezlepkové, které mohou však, bohužel, obsahovat malá množství lepku. ELISA test pro domácí použití, již používaný v některých zemích, pomůže i tato malá množství lepku v potravě detekovat a potraviny vyloučit (3).

8. Mühle, W., Müller, F.: Ätiologie und Pathogenese der Zöliakie, Z. klin. Med. 40, 1985, č.19, s. 1413–1419.
9. Jankovská, M., Alušík, Š.: Anémie – monosymptom celiakie u dospělých. Vnitř. Lék. 39, 1993, č.3, s. 266–270.
10. Paul, K.-D., Henker J., Todt, H. et al.: EEG-Befunde bei zöliakieerkrankten Kindern in Abhängigkeit von der Ernährung. Z. klin. Med. 40, 1985, č.10, s. 707–709.
11. Nevala, J., Kotalová R.: Celiakie, Čs. Pediat. 48, 1993, č.7, s. 430–435.
12. Catassi, C., Ratsch, I. M., Fabiani, E. et al.: Coeliac disease in the year 2000: Exploring the iceberg. Lancet, 343, 1994, s. 200.
13. George, E. K., Mearin, M. L., Bouquet, J. et al.: Screening for coeliac disease in Dutch children with associated diseases. Acta Paediatr. 412, 1996, Suppl. s. 52–53.
14. Wildfang S., Knauss, M., Stern, M.: IgA-Endomysiumantikörper, Mschr. Kinderheilk. 140, 1992, č.9, s. 639–645.
15. Radke, M., Pelz, L.: Assoziation zwischen Down-Syndrom und Zöliakie, Sozialpädiatrie, 17, 1995, č. 2, s. 98–99.