

CELIAKIE – CO MÁ VĚDĚT AMBULANTNÍ INTERNISTA

MUDr. Lucie Prokopová

Interní hepatogastroenterologická klinika FN Brno

Celiakie (celiakální sprue, gluten-senzitivní enteropatie, netropická sprue) je celoživotní geneticky podmíněné autoimunní onemocnění, které se manifestuje po různě dlouhé době konzumace obilovin s obsahem lepku (glutenu). Gliadinové peptidy (štěpné produkty lepku) po prezentaci HLA-DQ2 a HLA-DQ8 pozitivním buňkám predisponovaného jedince spouští ve sliznici tenkého střeva nepřiměřenou T buňkami zprostředkovanou imunitní odpověď. Současně dochází k produkci vysoce specifických autoprotilátů (protilátky proti tkáňové transglutamináze). Sliznice tenkého střeva vykazuje různý stupeň atrofie a zánětlivých změn. Klinické projevy celiakie jsou různorodé. Typický obraz plně vyjádřeného malabsorpčního syndromu (s průjmy, váhovým úbytkem a chudokrevností) je v současné době velmi vzácný. U dospělých převažují minimální gastrointestinální symptomy (dyspepsie) a atypické mimostřevní projevy (nejasná sideropenická anemie, osteoporóza nepřiměřená věku). Nediagnostikované formy celiakie tvoří celosvětově 70–80 % případů a onemocnění je stále považováno za málo časté. Pilířem léčby celiakie zůstává celoživotní bezlepková dieta. Podmínkou úspěšné diagnostiky celiakie je informovaná široká lékařská veřejnost (praktičtí lékaři i specialisté mimo obor gastroenterologie), která dokáže využít dostupné metody cíleného screeningu k časnému odhalení tohoto onemocnění.

Klíčová slova: celiakie, lepek-gluten, screening celiakie: sérologie a biotické vyšetření, bezlepková dieta.

CELIAC DISEASE – WHAT SHOULD AN AMBULANT INTERNIST KNOW

Celiac disease (celiac sprue gluten sensitive enteropathy, nontropic sprue) is the life long hereditary autoimmune disease. It manifests in a genetically susceptible individual (association with HLA-DQ2, HLA-DQ8) after a variable time of the consumption of gluten containing cereals. Immunopathogenesis of celiac sprue has not been fully discovered. It is supposed that gliadin peptides (split products of gluten) after presentation to HLA-DQ2 and HLA-DQ8 positive cells of predisposed individuals trigger in the mucosa of the small bowel an exaggerated reaction (T cell mediated immune response). In the same time highly specific autoimmune antibodies are produced (antibodies against tissue transglutaminase). Final result of reaction to gluten is a damage to small bowel mucosa with variable degree of atrophy and inflammatory changes. Clinical picture of celiac sprue is variable. Typical picture of malabsorption with diarrhea and steatorrhea, abdominal distension, anemia, weight loss and slowing of somatic and psychologic development are characteristic mainly for pediatric patients. In adults we observe in patients with celiac sprue frequently minimal gastrointestinal symptoms with dyspepsia or fatigue syndrome. Extraintestinal manifestation prevails with sideropenic anemia and exaggerated osteoporosis. In routine clinical practice a large proportion of patients with celiac sprue remains undiagnosed and the disease is considered to be uncommon. A necessity for successful diagnosis of celiac sprue are informed primary care physicians (general practitioners and specialists with an exception of gastroenterologists) who can make use of available methods of targeted screening of early diagnosis of this disease.

Key words: celiac disease, gluten, serologic screening, diagnosis of celiac sprue, gluten free diet.

Interní Med. 2008; 10 (5): 233–239

Úvod

Celiakie není onemocnění novodobé historie. Aretaeus z Cappadokie (dnešní Turecko) ve 2. století n. l. zmiňuje chronické střevní onemocnění s příznaky, které odpovídají celiakii. Samuel Gee již v roce 1888 předpokládal existenci blíže nespecifikované potraviny, která vede u dětí k manifestaci střevních obtíží, označených později za celiakii. Paradoxně se názory na původ celiakie zpřesnily během II. světové války. Holandský pediater Dicke si všiml, že symptomy nemocných s celiakií vymizely a/nebo se výrazně zmírily v souvislosti s nedostatečným zásobováním obyvatelstva obilovinami. K nepříznivému zvratu onemocnění došlo u celiaků opět v době zvýšené konzumace obilovin během švédské potravinové pomoci. Histologická kritéria celiakie na vzorku peroperačně získané jejunální sliznice stanovil v roce 1954 Paulley se svými spolupracovníky. Došel k závěru, že celiakie a tzv. netropická sprue dospělých jsou totožné (7). V roce 1957 Shinerová a Royer zavedli metodu perorální enterobiopsie kapslí.

Celosvětově významné práce, věnované problematice malabsorpčního syndromu a celiakie, publikovali i čeští autoři, prof. Lojda a prof. Frič (3, 7).

Definice

Celiakie (CS, celiakální sprue, gluten-senzitivní enteropatie, netropická sprue) je celoživotní **geneticky podmíněné autoimunní onemocnění**. Manifestuje se u geneticky vnímavého jedince (asociace s HLA-DQ2, HLA-DQ8) po různě dlouhé době konzumace obilovin s obsahem lepku (glutenu). Gliadinové peptidy (štěpné produkty lepku) po prezentaci HLA-DQ2 a HLA-DQ8 pozitivním buňkám spouští ve sliznici tenkého střeva nepřiměřenou T-buňkami zprostředkovanou imunitní odpověď. Současně dochází k produkci vysoce specifických autoprotilátů (protilátky proti tkáňové transglutamináze). Konečným důsledkem reakce na lepek je poškození sliznice tenkého střeva (převážně duodena a jejunu) s různým stupněm atrofie a zánětlivých změn.

Epidemiologie

V posledních letech výskyt celiakie celosvětově významně stoupá. Vyhodnocením screeningových dat populačních studií (sérologický screening a histologická diagnostika celiakie zejména v Evropě a USA) vzrostla prevalence celiakie až 12krát, z původních 1:1 000–1 500 (data vyhodnocovaná na základě klinických příznaků celiakie) na 1:70–1:550. V průměru se prevalence v západních zemích blíží 1:100. Celiakie se objevuje častěji u žen než u mužů, v poměru 2:1. Dědičnost celiakie je autosomálně dominantní s nekompletní penetrací. U příbuzných 1. stupně se celiakie vyskytuje v 8–18 %, u jednovaječných dvojčat v 70 %. V České republice je kvalifikovaný odhad prevalence celiakie kolem 1:200–250. Vychází ze studia několika souborů dlouhodobě sledovaných nemocných a jejich příbuzných, výskytu přidružených autoimunních chorob a screeningových studií. V ČR tedy pravděpodobně žije asi 40 000–50 000 celiaků (5, 12, 15, 17).

Etiopatogeneze

Základem **genetické predispozice** je asociace celiakie s HLA geny II. třídy. Alely DQA1*0501/DQB1*0201, které jsou součástí MHC (hlavního histokompatibilního komplexu) na 6. chromozomu, kódují povrchové glykoproteiny imunokompetentních buněk – molekuly HLA-DQ2. Polymorfní část HLA-DQ2 je zodpovědná za vazbu antigenních peptidů. Vznikající komplex je u geneticky predisponovaného jedince s celiakií rozpoznán specifickými klony T lymfocytů přítomnými ve sliznici tenkého střeva (11). HLA-DQ2 se vyskytuje asi u 95 % pacientů. Malé procento populace evropské a židovské asociuje s HLA-DQ8 (alela DQA1*0301/DQB1*0302). HLA asociace přispívá k rozvinutí příznaků celiakie mezi sourozenci až v 36 %. Naproti tomu pozitivitu HLA-DQ2 vykazuje asi 25–30 % zdravé populace. Existují zřejmě i jiné dispozice k celiakii, zřejmě jeden nebo dva non HLA geny. Částečná asociace je potvrzena u chromozomu 15q26 – lokusu vnímavosti k DM I. typu. Průkaz rizikového haplotypu neznamena stanovení diagnózy celiakie. Přestože je potvrzena úzká genetická vazba celiakie na HLA-DQ2 a DQ8, závisí manifestace celiakie na okamžiku první expozice glutenu a jeho celkovém konzumovaném množství. Časná expozice glutenem v kombinaci s nezralým imunitním systémem pod vlivem Th1 imunitní odpovědi přispívá k rozvoji onemocnění (8, 10, 11, 18, 21).

Lepek (gluten) je směs bílkovin povrchové části obilných zrn, která je zodpovědná za „lepkovost“ těsta. Etanolovou extrakcí (70% alkoholem) lze gluten rozdělit na rozpustné prolaminy a nerozpustné gluteniny. Gluteniny pravděpodobně nesehrávají v patogenezi celiakie významnější úlohu. Prolaminy pšenice označujeme jako gliadiny, obdobné frakce žita jako sekalininy, ječmene hordeiny a ovesa aveniny. Toxické gliadiny a příbuzné prolaminy mají nejvyšší podíl glutaminu (>30 %) a prolinu (>15 %). V netoxických prolaminech rýže, kukuřice a prosa atd., využívaných v bezlepkové dietě, je obsah glutaminu a prolinu minimální (11).

Přesný mechanismus, kterým toxické obilninové frakce poškozuji sliznici u vnímavého jedince, stále není znám. Předpokládá se, že gliadin jako antigen působí na sliznici cytotoxicky přímo a/nebo spouští prostřednictvím dalších mediátorů zánětlivý proces (cytokiny IL-2, IL-4, IFN gama, atd). Po expozici gliadinovými antigeny se v geneticky vnímavém organismu rozjíždí kaskáda imunologické odpovědi. HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8 pozitivní buňky jsou schopny vázat a prezentovat gliadinové peptidy na intraepiteliálních glutensenzitivních CD4 a CD8 lymfocytech v lamina propria střevní sliznice. Glutensenzitivní CD41 lymfocyty spouštějí Th1/Th0 typ zánětlivé odpovědi s typickým poškozením vilózní architektiky sliznice tenkého střeva. Humorální imunita odpovídá produkcí protilátek (jsou syntetizovány B buňkami

v lamina propria tenkého střeva), které jsou vysoce specifické pro celiakii, protilátek proti tkáňové transglutamináze (At-TGA).

Tkáňová transglutamináza je specifický a klíčový endomysialní intracelulární enzym. Při buněčném poškození (zánět, infekce, mechanické vlivy atd.) se tkáňová transglutamináza aktivuje intracelulárně, podílí se na apoptóze a brání uvolnění autoantigenů. Může se uvolňovat z buněk a modulovat tkáňovou reparaci aktivací transformujícího růstového faktoru beta (který zodpovídá za normální epiteliální diferenciaci). Pronikne-li u celiaků gliadin přes zvýšeně propustnou epitelovou vrstvu střevní sliznice, stává se vysoce afinitním substrátem pro tkáňovou transglutaminázu. Tkáňová transglutamináza zprostředkovává chemickou modifikaci nativních gliadinů (deamidaci) do imunoreaktivních peptidů a usnadňuje interakci s HLA imunokompetentními buňkami (HLADQ-2 a HLADQ-8). Komplex tkáňová transglutamináza-gliadin je následně iniciátorem imunitní reakce: po zpracování antigen-prezentujícími buňkami dochází k indukci T lymfocytární odpovědi a aktivaci B lymfocytů s tvorbou autoprotilátek. Protilátky proti tkáňové transglutamináze (At-TGA) blokují přímo intestinální epiteliální diferenciaci. Existuje rovněž hypotéza, že expozice adenoviru 12 (gliadin má strukturu aminokyselin podobnou struktuře proteinového obalu adenoviru) může být u disponovaných osob možným spouštěcím mechanismem celiakie (senzibilizace střevní virovou infekcí na antigenní determinanty lepku) (2, 8, 10, 11, 17, 21).

Klinický obraz

Symptomy nemoci i klinický obraz v dětském věku a v dospělosti jsou velmi pestré. Závisí na genetických vlivech, věku, délce trvání expozice lepkem a rozsahu a stupni morfologického střevního poškození. U obou věkových kategorií ubývají těžké projevy nemoci s plně vyjádřeným **malabsorpčním syndromem** s průjmy, váhovým úbytkem a anemií.

V dnešní době neplatí představa, že celiakie je vzácné onemocnění převážně **dětského**, předškolního **věku**. Sliznice tenkého střeva je pravděpodobně poškozována od okamžiku prvního kontaktu s obilovinami obsahujícími lepek, avšak klinické projevy celiakie se objevují s různě dlouhým zpožděním. Zřejmě se pozitivně uplatňuje současný trend prodloužené doby kojení a pozdějšího zavádění obilovin do dětské stravy. K typickým příznakům celiakie v dětství patří: **průjmy se steatoreou, kolikovitě bolesti břicha, anemie**. Při vyšetření lze zjistit poklepkové zkrácení a stázu střevního obsahu v dilatovaných střevních kličkách, tzv. Mellinkoffův příznak. V různé míře bývá přítomen břišní diskomfort s flatulencí při kolonickém bakteriálním trávení nevstřebaných živin (17). Postižení mívají vzednuté břicho, ochablé svalstvo, neprospívají, zpo-

maluje se jejich somatický a psychický vývoj. Těžký průběh celiakie s průjmy, dehydratací, minerálovým rozvratem, tzv. celiakální krize („gliadinový šok“), je v dnešní době vzácný. S narůstajícím věkem v době diagnózy celiakie slábne intenzita gastrointestinálních projevů, rovněž u školních dětí převažují atypické mimostřevní příznaky (anemie, neurologické projevy, poruchy růstu apod.). U neprospívajícího dítěte se zpomaleným růstovým tempem by měla být vždy vyloučena celiakie.

V **dospělosti** se symptomy onemocnění projevují zpravidla mezi třicátým až čtyřicátým rokem a jsou poměrně různorodé. Manifestaci celiakie může předcházet zátěžová situace (gravida, laktace, operace, infekce). Cílenou **anamnézou** lze u některých dospělých nemocných odhalit příznaky korelující s celiakií a/nebo pozitivní údaje o diagnóze celiakie již v dětství. Vzácně se vyskytují symptomy plně vyjádřeného onemocnění s malabsorpčním syndromem. Častěji pozorujeme minimální gastrointestinální projevy (dyspepsii), únavový syndrom a/nebo atypické **mimostřevní projevy**. Mezi mimostřevními příznaky dominují: anémie, osteoporóza nepřiměřená věku, neurologické projevy, psychické poruchy. Na celiakii může upozornit glositida, recidivující aftózní stomatitida, svalová slabost, alopecie, izolované zvýšení AST + ALT. U žen bývají poruchy menstruačního cyklu a infertilita, v době gravidity riziko hypotrofie plodu.

U obou skupin nemocných se může objevit **dermatitis herpetiformis** (Duhring). Jde o kožní manifestaci celiakie. Kožní nález je typický: svědivé papulovesikulární morfy herpetiformního vzhledu, predilekčně nad extenzory končetin, na trupu, hýždích a ve kšticích. Kožní biopsie vykazuje pozitivitu granulárních IgA depozit podél subepidermální bazální membrány. Kožní změny dobře ustupují po bezlepkové dietě (naopak po terapii sulfony – Dapsonem – se mohou objevit závažné vedlejší účinky s methemoglobinemií a hepatotoxicitou). Nemocní bývají asymptotičtí a/nebo mají lehkou formu celiakie. Je vhodné provést biopsii tenkého střeva. Genetické markery a protilátky pro celiakii charakteristické jsou pozitivní. Tyto pacienty je třeba podrobně poučit o povaze nemoci a významu trvalého dodržování bezlepkové diety. Mezioborová spolupráce dermatologa a gastroenterologa je tedy předpokladem úspěšné léčby (2, 6, 12, 17, 18, 20).

Diagnostika

Doporučený postup diagnostiky celiakie pro dospělé je stále diskutován. Nezávisle na výsledku autoprotilátek má být vždy při výrazném podezření provedena biopsie sliznice tenkého střeva. Jedná-li se o nemocného s nízkou pravděpodobností celiakie, je při pozitivě sérologických markerů indikována podle většiny autorů biopsie ještě před nasazením diety. Vyšetření protilátek nenahrazuje provedení biopsie.

Druhý expoziční glutenový test není pro potvrzení diagnózy nutný. Výjimku tvoří skupina dětských pacientů do 2 let věku. Tito nemocní mohou mít obdobné zánětlivé změny střevní sliznice způsobeny i jinou noxou než lepkem (oportunní virové či bakteriální střevní infekce, alergie na bílkovinu kravského mléka nebo imunodeficienci). Jde tedy o afekce zasahující do přirozeného mechanismu střevní slizniční bariéry. Přestože tito nemocní profitují na bezlepkové dietě a dochází u nich k normalizaci hladiny autoprotilátek, indikujeme u nich novou zátěž lepkem (expoziční test) s časovým odstupem. Diagnózu celiakie po reexpoziční lepkem potvrzuje opětovná pozitivita autoprotilátek a další biopsie sliznice tenkého střeva není striktně požadována.

Ostatní laboratorní a radiologické vyšetřovací metody nejsou pro diagnózu celiakie patognomické, neboť mohou provázet i jiná onemocnění. Zpravidla bývají typické klinické i laboratorní známky odpovídající malabsorpci, malnutrici, anemii, deficitu vitaminů, minerálů a stopových prvků. Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit jiné primární nebo sekundární příčiny malabsorpce.

Směrnice Evropské společnosti pro pediatrickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (**ESPGHAN**), revidovaná v roce **1990**, obsahuje následující **diagnostická kritéria** (schéma 1), kterých se lze přidržit i v diagnostice celiakie dospělých:

- anamnéza a klinické příznaky kompatibilní s CS
- pozitivita sérologických markerů celiakie (protilátky)
- biopsie-histologie s pozitivním nálezem kompatibilním s CS u nemocného staršího 2 let
- zřetelná klinická a sérologická odpověď na bezlepkovou dietu
- vyloučení onemocnění s podobnými klinickými projevy.

V rutinní klinické praxi se při screeningu i diagnostice používají citlivé **sérologické testy stanovující autoprotilátky patognomické k celiakii**. U 2–3 % celiaků se současným selektivním IgA deficitem nemusí být protilátky ve třídě IgA pozitivní, proto se doporučuje buď IgA deficit vyloučit a/nebo vyšetřit protilátky i ve třídě IgG. Hladiny všech protilátek klesají při dodržování bezlepkové diety, jejich sledování je vhodné při monitoringu onemocnění a adherence k dietním opatřením.

Protilátky proti tkáňové transglutamináze (AtTGA) jsou pro celiakii patognomické, vysoce senzitivní 90–98% i specifické 95–97%. Vyšetření AtTGA (antigenem by měla být humánní rekombinantní transglutamináza) ELISA metodou je relativně levné a vhodné pro screeningové programy. Negativita prakticky vylučuje celiakii, pozitivní pre-

dikční hodnota je nižší než u EMA. Pozitivitu AtTGA je nutno ověřit biopsií sliznice tenkého střeva. Falešně pozitivní mohou být AtTGA u chronických jaterních a ledvinových onemocnění, monoklonální gamapatie a u dalších autoimunit.

Antiendomysální protilátky (EMA) (endomysium je pojivový tkáňový protein hladkého svalu, lokalizovaný mezi myofibrilami) vykazují senzitivitu 75–98% a jsou vysoce specifické-patognomické 97–100%. Metoda detekce je imunofluorescenční, vyšetření je dražší než AtTGA. Laboratorní hodnocení EMA vyžaduje zkušenost, je složitější a může být zatíženo individuální chybou. I nízké hladiny EMA jsou specifické pro celiakii, jen raritně jsou EMA nalezeny při absenci onemocnění.

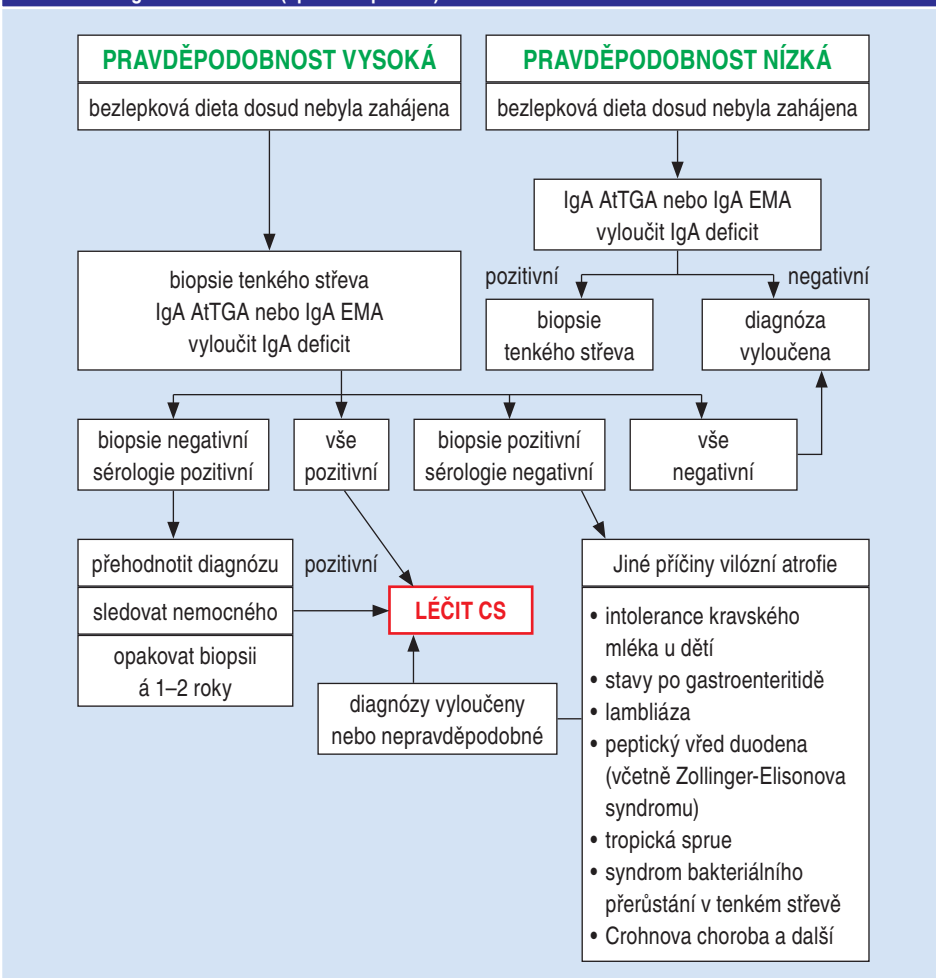
Antigliadinové protilátky (AGA) v obou třídách IgA i IgG mají široké rozmezí hodnot senzitivity a specifity. Pozitivní predikční hodnota je velmi nízká. AGA mohou být pozitivní u celé řady onemocnění: oportunní gastrointestinální infekce, alergie na bílkovinu kravského mléka, IgA nefropatie, nespecifické střevní záněty apod. Byly nalezeny také u zdravých jedinců a pro diagnostiku a screening celiakie v klinické praxi nemají zásadní význam. Rutinní stanovení **antiretikulinových protilátek (ARA)** se neuplatnilo pro jejich nízkou senzitivitu. Ostatní protilátky u celiakie:

proti jejunu či proti dalším potravinovým proteinům, se běžně nevyšetřují. Výskyt těchto protilátek souvisí s generalizovanou dysregulací slizničního imunitního systému na potravinové antigeny a/nebo je důsledkem systémové expozice těmito proteiny při zvýšené střevní propustnosti (2, 5, 12, 15, 16, 20).

Biopsie sliznice tenkého střeva je optimální metodou k potvrzení diagnózy celiakie. Postižena bývá převážně sliznice distálního duodena a jejunu. Klasická enterobiopsie se odebrá biopsií kapslí (převážně u dětí) a/nebo enteroskopicky z první kličky jejunu. Umožňuje histologické a histochemické zhodnocení vzorku. V praxi je v ČR obtížně dostupná, je metodou druhé volby, pokud u nemocného s podezřením na celiakii biopsie duodena odebraná gastrokopicky neprokazuje patologické změny. Enteroskopie (a kapslová endoskopie) jsou metodami vhodnými k pátrání po komplikacích celiakie (ulcerativní jejunoiletida). **Rutinně je k získání histologických vzorků dostatečná biopsie sliznice aborálního duodena** získaná při gastrokopii a vyhodnocená zkušeným patologem (1). Nejméně ze dvou míst pod Vaterskou papillou je nutné odebrat z vrcholu Kerkringových řas 4–5 biopsií vzorků (4, 22).

Makroskopicky pozorujeme při endoskopickém vyšetření u klasické formy celiakie od distál-

Schéma 1. Diagnostika celiakie (upraveno podle 2)



ního duodena známky atrofie sliznice. Vyhlazené bývají cirkulární Kerkringovy řasy, při zvětšení obrazu je zřejmé políčkování až mozaikový reliéf sliznice a nápadnější je i cévní kresba (obrázky 3 a 4).

Mikroskopicky lze u celiakie zjistit **subtotální až totální atrofii** a tvarové změny **klků** (u celiakie chybí typické vysoké prstovité klky s normálními enterocyty a jen malým množstvím pohárkových buněk). Sliznice je vyhlazená, krypty jsou hyperplastické a hluboké (lymfocyty extendují z epitelu až do krypt) a často dosahují až k povrchu. Je patrný edém a lymfoplazmocytní zánětlivá infiltrace epitelu a submukózy (odpovídající zvýšené produkci imunoglobulinů). Epiteliální apoptóza je zvýšená. Vzácně nacházíme u celiakie abnormality žaludeční a rektální sliznice. Histochemie (prokáže zpravidla redukci enzymatického vybavení enterocytů-disacharidáz) není podmínkou diagnózy celiakie, je obtížně dostupná a není pro celiakii specifická.

Mikroskopická (histologická) klasifikace slizničních lézí u celiakie byla vypracována **Marshem** v roce 1995 a zahrnuje 5 typů (14). Různý stupeň atrofie střevní sliznice není specifický pouze pro celiakii. Může provázet některá další onemocnění: IgA deficit, těžké infekce–lamblia, alergii na bílkovinu kravského mléka, graft versus host disease, difúzní lymfom tenkého střeva, gastrinom, eozinofilní gastroenteritidu, hypogamaglobulinémie, střevní ischemii atd.

Typ 0 (preinfiltrativní): normální histologie, vyskytuje se u části nemocných s potencionální formou celiakie a herpetiformní dermatitidou.

Typ 1 (infiltrativní): normální slizniční architektura, zvýšený obsah IEL (intraepiteliálních lymfocytů).

Typ 2 (hyperplastický): zvýšený obsah IEL, zvýšená hloubka krypt bez redukce klků.

Typ 3 (destruktivní): snížení až vymizení klků, hypertrofie krypt, neúplné vyzrávání enterocytů, edém a infiltrace slizničního vaziva zánětlivými buňkami.

Typ 4 (hypoplastický): konečný stupeň poškození střevní sliznice u malého množství pacientů nereagujících na bezlepkovou dietu. Přítomna je difúzní atrofie, hustá buněčná infiltrace proprie, depozita kolagenu v mukóze a submukóze.

Při refrakterním průběhu celiakie a ulcerativní jejunoileitidy je nutné doplnit **imunohistologické vyšetření IEL** a vyloučit lymfom sdružený s celiakii (**EATL** = enteritis associated T-cell lymphoma).

Klasifikace – formy celiakie (tabulka 1)

Necharakteristické příznaky celiakie v dospělosti spíše převažují a velká část nemocných zůstává neodhalena. Tuto situaci reflektuje představa, kterou v roce 1997 publikovali Maki a Collin, tzv. koncepce „celiakálního ledovce“ (19) (obrázek 1). Část ledovce nad „vodní hladinou“ tvoří nemocní s klasickou-

aktivní-formou celiakie. Ostatní, nediagnostikované formy nemoci („pod hladinou“) bohužel převažují. Fergusonová uvádí procento nediagnostikovaných až 80 % (6).

Klasická (typická) forma CS (plně rozvinutá): 30–40 % nemocných. Histologický nález i sérologické markery celiakie jsou pozitivní. Typické jsou symptomy i laboratorní nález související s generalizovanou malabsorpcí.

Subklinická – atypická forma CS („extraintestinální“ forma): nemocní mají atypické příznaky, gastrointestinální obtíže prakticky chybí. Převažují mimostřevní projevy (anemie, metabolická osteopatie, neurologická symptomatologie, gynekologické obtíže). Není-li v diferenciální diagnostice opomenuta celiakie, nacházíme při biopsii a sérologii pozitivní nálezy.

Silentní (němá) CS: histologie a sérologie je pozitivní, klinické příznaky chybí, rodinná anamnéza CS bývá pozitivní.

Latentní CS: nemocní jsou asymptotičtí, biopsie sliznice tenkého střeva vykazuje zvýšení počtu IEL γ/δ , sérologie je pozitivní. Pacienti nemají symptomy nemoci. Nemocní s diagnostikovanou CS, dodržující bezlepkovou dietu, mohou mít při kontrole obdobný nález. Stejný nález může vykazovat biopsie u nemocných v časně fázi celiakie.

Potenciální CS: pacienti, kteří neměli nikdy příznaky celiakie, mohou vykazovat jen některé imunologické abnormality: biopsie může být negativní a/nebo se zvýšením IEL γ/δ , obdobně i protilátky. Tyto nemocné je nutné sledovat. Častá je genetická predispozice, speciálně HLA-DQ2 (2, 20).

Komplikace celiakie

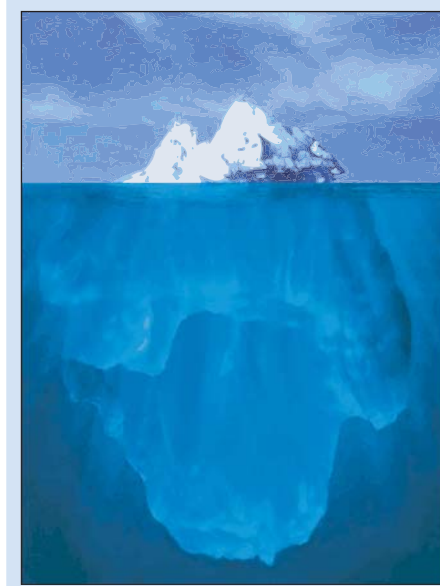
Neléčená celiakie s pozdní diagnózou může vést k celé řadě závažných komplikací. **Anemie** mívá komplexní genezi při deficitu hemopoetických faktorů: železa, folátů, pyridoxinu i vitamínu B12 (1). Mohou být významné **krvácivé projevy** v důsledku snížení hladiny vitamínu K dependentních koagulačních faktorů. Jiné hematologické abnormality zahrnují trombocytózu a **hyposplenismus** (přesný mechanismus není znám, možná je souvislost se zvýšeným rizikem bakteriálních infekcí, např. pneumokokovou). Komplexní porucha absorpce vápníku, vitamínu D i aminokyselin vede k **metabolické osteopatii**. Hlavními projevy smíšeného kostního postižení, kombinace osteoporózy a osteomalacie, jsou bolesti skeletu. Různé časté bývají **gynekologické poruchy**: pozdní menarche, dysmenorea, poruchy fertility či potence, časté

aborty. Vzácně provází pokročilou neléčenou celiakii tzv. **kavitace mesenterálních uzlin**. Nemocní mají zvětšené lymfatické uzliny, rezistenci v břiše až příznaky střevní obstrukce. **Volvulus a intususcepcie** postihuje ojediněle oblast esovitě klíčky tračníku. U těžkých forem celiakie se mohou vyskytovat **psychické poruchy** (anxiozita a deprese), **neurologické poruchy** (periferní neuropatie s paresteziemi, manifestní tetanie, svalová slabost, léze zadních provazců míšních, mozečková atrofie, epilepsie).

Ulcerativní jejunitida je vzácnou komplikací pokročilé celiakie. Charakteristické jsou mnohočetné chronické vředové léze tenkého střeva (nejčastěji jejunu). Nemocní mají vysoké riziko závažných komplikací: obstrukce střevní, krvácení a perforace, včetně progresu do střevního (EATL) lymfomu. Chybí odezva na terapii (bezlepkovou dietu). Nemocní mají špatnou prognózu a často na komplikace umírají (16, 17).

Refrakterní sprue zahrnuje pacienty neodpovídající na bezlepkovou dietu iniciálně nebo pacienty, kteří na bezlepkovou dietu odpověděli, po periodě remise se opakují symptomy nemoci a onemocnění je terapeuticky rezistentní. Refrakterní sprue může mít projevy těžké progresivní malabsorpce a fatální průběh. Příčina refrakterního průběhu není známá. Někteří pacienti zřejmě mají přecitlivělost na jinou složku potravy než gluten (potravinové alergie) a/nebo nedodržují dietu. Terapie je problematická, její výsled-

Obrázek 1. Celiakální ledovec (malou část ledovce „nad vodní hladinou“ tvoří nemocní s klasickou-aktivní formou celiakie, nediagnostikované formy nemoci „pod vodní hladinou“ převažují)



Tabulka 1. Formy-klasifikace celiakie (RA + = pozitivní rodinná anamnéza, $\uparrow$ IEL γ/δ = zvýšení intraepiteliálních γ/δ lymfocytů)

Formy CS	Klasická	Silentní	Latentní	Potencionální	Subklinická
Příznaky	+	- (RA+)	-	často -	atypické
Biopsie	+	+	$\uparrow$ IEL γ/δ	$\uparrow$ IEL γ/δ , nebo -	+
Sérologie	+	+	+	+ nebo -	+

ky jsou málo uspokojivé, zkoušejí se imunosupresiva (2, 16, 17, 19, 20).

Objeví-li se u nemocného s celiakií bolesti břicha a teploty, je nutno pátrat po možném komplikujícím onemocnění, zejména po malignitách. Rovněž neléčená a/nebo pozdě diagnostikovaná celiakie (věk nad 50 let) je závažnou **prekancerózou**. Zvýšené riziko manifestace malignit s prevalencí 8–10% je ve srovnání se zdravou populací alarmující. Toto riziko lze významně ovlivnit striktně dodržovanou bezlepkovou dietou, po 5letém dodržování bezlepkové diety se riziko neliší od zdravé populace. Mechanismus, který odpovídá za zvýšenou prevalenci malignit, není přesně znám. Pravděpodobná je souvislost s dysregulací slizničního imunitního systému při dlouhodobé antigenní stimulaci lepem a při zvýšené propustnosti střevní sliznice pro karcinogeny. Nejčastějšími malignitami jsou **lymfomy** z T-buněk, střevní (**EATL**) i mimostřevní. Podezření na lymfom je nutné pojímat vždy, pokud se jedná o refrakterní sprue. Vzácněji se lymfom může manifestovat gastrointestinálním krvácením, obstrukcí nebo akutní perforací. Výsledky terapie lymfomů asociovaných s celiakií nejsou uspokojivé, medián přežití je krátký. Dalšími malignitami, které mohou provázet celiakii, jsou **adenokarcinomy** tenkého střeva, squamózní karcinomy jícnu a faryngu.

Autoimunní nemoci asociované s celiakií

Asociace s jinými autoimunními chorobami zřejmě souvisí s genetickou predispozicí celiakie, neboť některé asociované choroby sdílejí obdobné HLA antigeny. Příčinou může být i průnik dalších látek s antigenním potenciálem při narušení mechanismu přirozené střevní slizniční bariéry. Obecně platí, že celiakie častěji asociuje s chorobami, u nichž se předpokládá dysregulace imunitního systému (např. s endokrinií). Naopak výskyt celiakie u autoimunit je 10–30x vyšší než u ostatní populace. Časná diagnóza a léčba celiakie zlepšuje průběh a kontrolu asociovaného onemocnění.

Diabetes mellitus I. typu: 6–8 % diabetiků I. typu má při screeningu pozitivní EMA a AtTG protilátky a enterobiopsií potvrzenou celiakii. Incidence DM I typu je u celiakie až 50x vyšší než u ostatní populace. **Autoimunní thyreoiditida** byla zaznamenána u více než 10 % celiaků. Mezi další nemoci sdružené s celiakií řadíme: **revmatoidní artritidu, Sjogrenův syndrom, systémová onemocnění pojiva, sarkoidózu, myastenia gravis, autoimunní hepatitidu, primární sklerozující cholangitidu, primární biliární cirhózu, IgA nefritidu, IgA mesangiální nefropatie** (s depozity IgA-antigliadinových protilátek v ledvinách). **Neuropsychická onemocnění:** ataxie, deprese, anxióza, epilepsie. **Downův syndrom:**

pacienti jsou častěji imunokompromitováni, incidence celiakie může být až 16%. Ostatní onemocnění potencionálně sdružená s celiakií: polymyozitida, intersticiální plicní fibróza, Turnerův syndrom atd. (2, 12, 15, 16, 20).

Terapie a dispenzarizace

Celoživotní bezlepková dieta je pilířem terapie CS, i velkým zásahem do životního stylu. Bezlepková dieta je ekonomicky náročná (měsíčně připlácí jeden nemocný cca 3000 Kč). Zejména u nemocných s minimální symptomatologií je někdy problematické dosáhnout dodržování bezlepkové diety. Přitom přísná a trvalá bezlepková dieta je nejen léčebným, ale i důležitým profylaktickým opatřením před manifestací závažných komplikací celiakie. **Jídelníček** celiaků je vhodné sestavit na počátku onemocnění po poradě s vyškolenou **nutriční terapeutkou** či dietní sestrou. Vláknu cereální nahrazujeme dostatečným množstvím zeleniny a ovoce (prevence nepříjemné obtíže). Na počátku terapie je vhodné pro častý současný deficit laktázy omezit mléčné potraviny zhoršující průjemové symptomy. Ze stravy je nutno **vyločit pšenici, žito, ječmen a oves**. Bezpečné jsou sójové boby, rýže, kukuřice, brambory, jáhly, proso, amarant a pohanka. Vyhledáváme jen potraviny značené jako bezlepkové (obrázek 2), s rozpisem složení. Obilniny musí být primárně zpracovány jako bezlepkové, bez kontaminace ze strojů při zpracování (kombajny, autodoprava, mlýny). Pátráme, jaká aditiva potraviny obsahují. Stabilizátory či emulgátory mohou obsahovat stopové množství lepku. K výrobě uzenin, zmrzlín, některých jogurtů, čokolády, salámů apod. může být použit pšeničný škrob, který obsahuje prolaminy, jež mohou být toxické. Destiláty nevyráběné z obilí (např. slivovice, americká whisky z kukuřice, kubánský třtinový rum) lepek neobsahují. Bezpečná je originální brandy a víno. Běžně vyráběná ovesná mouka obsahuje aveniny, jejichž aminokyseliny sekvence jsou bohaté na glutamin. Některé studie uvádějí, že tolerance ovesné mouky je závislá na celkové denní dávce. Bezpečnost dlouhodobé konzumace ovesné mouky u pacientů s celiakií je však nejistá, protože abnormální imunitní reakce ve střevní sliznici může pokračovat na molekulární úrovni (prozánětlivé cytokiny) a není detekovatelná histologicky. Nelze se řídit ani negativitou autoprotilátek. U 60 % celiaků s dobrou adhezí k dietě nedochází k úplné restauraci slizničního poškození. I v takové situaci občasné porušení diety zpravidla nemá protilátkovou odezvu. ESPGHAN ovesnou mouku u celiaků nedoporučuje. Americká National Food Authority navrhuje, aby potraviny označené jako bezlepkové neobsahovaly žádný lepek. Zatím však **norma pro označování bezlepkových potravin** není jednotná. Obsah lepku by neměl v bezlepkových potravinách

Obrázek 2. Logo bezlepkových potravin



přesáhnout 0,02 %. Evropská komise doporučuje dietu s obsahem maximálně 1 mg gliadinu na 100 g výrobku. V České republice platí norma s 10 mg gliadinu na 100 g sušiny. Objevují se zprávy o snaze vyvinout obiloviny bez obsahu toxického gliadinu.

Rychlost odezvy na bezlepkovou dietu je rovněž variabilní. Asi 70 % pacientů má výrazné klinické zlepšení již do několika týdnů. Změny sliznice proximálního tenkého střeva se upravují rychleji, distální úseky (zřejmě v důsledku dlouhodobější expozice) reagují pomaleji. Adherenci k dietním opatřením lze kontrolovat vývojem titru autoprotilátek. Délka glutenové expozice ovlivňuje významně prognózu nemoci: restaurovatelnost slizničních změn (plná reparace slizničních změn je udávána u < 60 % nemocných), manifestaci přidružených onemocnění a výskyt komplikací. Protože se změny na sliznici tenkého střeva po expozici lepem mohou vyvíjet i týdny až roky, je nutné pacienty s nejasnou diagnózou dlouhodobě sledovat.

Trvalá **dispenzarizace** nemocných s celiakií patří do rukou gastroenterologa. Frekvence klinických kontrol a rozsah laboratorních vyšetření přizpůsobujeme aktuálnímu zdravotnímu stavu nemocného s celiakií. Nemocné v příznivém stavu, odpovídajícímu remisi celiakie, zpravidla monitorujeme v intervalu 6–12 měsíců. Sledujeme autoprotilátky (1x ročně), tělesnou hmotnost a pátráme po asociovaných nemocech. Pomocné laboratorní vyšetření by mělo obsahovat: krevní obraz, základní biochemické parametry (včetně hladiny železa, glukózy, vápníku, alkalické fosfatázy, albuminu). Důležitá je standardní prevence metabolické kostní nemoci. Denzitometrické vyšetření u dospělých kontrolujeme zpravidla ve 2letých intervalech (2, 20).

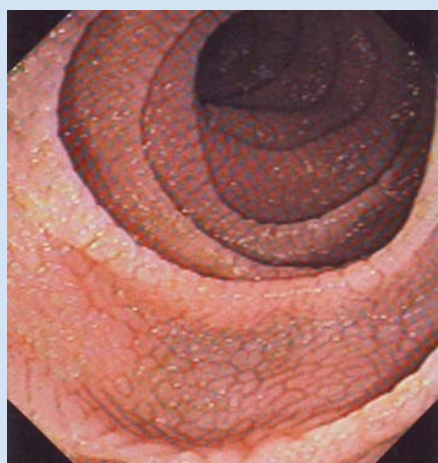
Screening celiakie, jak vyšetřovat příbuzné?

Sérologický screening celiakie je doporučován u **příbuzných 1.** (rodiče, sourozenci, děti) a **2. stupně** (prarodiče, strýcové a tety), u osob s **nevyjasněnými atypickými – mimostřevními příznaky a přidruženými autoimunními chorobami i komplikacemi**. Mezi rizikové choroby řadíme mimo jiné neobjasnitelný chronický únavový syndrom, epilepsii s okcipitálními kalcifikacemi, terapii vzdorující colon irritable a mikroskopické kolitidy (2, 20).

Obrázek 3. Celiakie. Endoskopický nález typického políčkování sliznice proximálního jejunum u neléčené celiakie (19)



Obrázek 4. Celiakie. Endoskopický nález: vyhlazené řasy jejunum, atrofická a políčková sliznice (19)



Optimální a finančně únosnou metodou screeningu je vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze – IgA AtTGA (při selektivním IgA deficitu i ve třídě IgG). Při pozitivitě autoprotilátek odesíláme pacienta na gastroenterologické pracoviště k doplňujícím vyšetřením (biopsie sliznice tenkého střeva a další vyšetření v potřebném rozsahu). Screeningové vyšetření musí být realizováno před zahájením bezlepkové diety (2, 4, 5, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 20).

Existuje časná diagnostika celiakie?

Celiakie je závažné autoimunní onemocnění s významnou incidencí v populaci. Nekompletní

penetrace genetické predispozice a různě dlouhá doba expozice lepkem potřebná k manifestaci onemocnění vede k situaci, kdy na počátku onemocnění převažují u všech věkových skupin obtížně interpretovatelné atypické příznaky. Plně vyjádřený malabsorpční syndrom je v dnešní době vzácný. Zřejmě proto je celiakie onemocněním, na které stále málo myslíme. Podmínkou časně diagnostiky celiakie je kvalitní informovanost široké lékařské veřejnosti, pediatrii, praktických lékařů, gastroenterologů i specialistů z oborů mimo gastroenterologii (zejména těch, kteří sledují nemocné s asociovanými nemocemi). Zlomovým okamžikem na poli časně diagnostiky a screeningu celiakie jsou 90. léta 20. století. Máme sice k dispozici sérologické diagnostické metody (autoprotilátky patognomické k celiakii), nedokázali jsme dosud využít tento diagnostický potenciál v rutinní praxi. Značná část nemocných s celiakií se zřejmě proto správné diagnózy ještě nedočkala. Budeme-li schopni tyto široce dostupné screeningové metody uplatnit v denní praxi, můžeme

odhalit a léčit nemocné s celiakií co nejčasněji. Jde o cestu, jak bychom mohli snížit výskyt závažných komplikací celiakie, zlepšit průběh asociovaných autoimunních onemocnění a zvýšit kvalitu života nemocných s celiakií. V neposlední řadě bychom získali cenná data o reálném výskytu tohoto závažného onemocnění v české populaci.

Údaje o novinkách v diagnostice a terapii celiakie mohou čerpat lékaři i laická veřejnost na webových stránkách např.: www.bezlepkovadieta.cz, www.celiac.org (The Celiac Disease Foundation), www.celiac.com, www.coeliac.doc, www.worldgastroenterology.org. Rovněž internetový vyhledávač Google poskytuje celou řadu odkazů.

MUDr. Lucie Prokopová, Ph.D.

Interní-hepatogastroenterologická klinika FN
Jihlavská 20, 639 00 Brno
e-mail: lprokopova@fnbrno.cz

Literatura

- Ackerman Z, Eliakim R, Skalikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2099.
- Bai J, Zeballos E, Fried M, et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Celiac disease. www.worldgastroenterology.org.
- Booth CC. History of Coeliac Disease. *BMJ*. 1989; 298: 527.
- Bureš J, Reichert S, et al. Vyšetření tenkého střeva a enteroskopický atlas. Kapitola 11: Celiakie. Grada Publishing, Praha 2001: 211–236.
- Dahle A, Kingstone K, et al. Anti-endomysial antibody negative celiac disease: does additional serological testing help? *Dig. Dis. Sci.* 2001; 46 (1): 214–221.
- Ferguson A, Arranz E, O'Mahoney S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease – active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150.
- Frič P. Malabsorpční syndrom. *SZN, Praha*, 1969; 95–99, 182–199.
- Grecol L, Corazza G, Babron MC, et al. Genome search in coeliac disease. *Am J Hum Genet.* 1998; 62: 669.
- Kocna P, Bezdičková D, Tučková L, et al. Sérologická diagnostika celiakie – nový marker tkáňová transglutamináza. *Čes.-Slov. Gastroenterol.* 1999; 53 (Supl.): 70–71.
- Kotalová R, Vraná M, Dobrovolná M, Nevoral J, Landová M. HLA-DRB1/DQA1/DQB1 alely a haplotypy českých dětí s celiakální sprue. *Čas. Lék. čes.* 2002; 141/16: 518–522.
- Krejsek J, Kopecký O. Celiakální sprue. *Klinická imunologie. Nucleus HK*, 2004: 831–838.
- Lokhi S, Mustalhti K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Alim Pharmacol Therap.* Nov. 2007; 26 (9): 1217–1225.
- Maki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997; 349: 1755.
- Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal intestinal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 273.
- McLoughlin R, Sebastian SS, et al. Coeliac disease in Europe. *Alim Pharmacol Therap.* 2003; 18 (3): 45–48.
- Mearien ML, Ivarsson A, Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening? *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005; 19: 441–452.
- Nevoral J, Kotalová R. Celiakální sprue. *Postgraduální medicína* 2002; 4: 14–21.
- Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136: 315.
- Rolny P, Sigurdson-HA, Remotti H, et al. Role of immunosuppressive therapy in refractory sprue like disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 219.
- Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. AGA Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* Dec. 2006; 131 (6): 1877–1980, 1981–2002.
- Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234.
- Vašíček M, Frič P, Zavoral M. Push enteroskopie-zkušenosti prvního roku. *Endoskopie* 2002; 11: 27–33.