

Cílený screening celiakie

prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc.¹, prof. MUDr. Jiří Nevoral, CSc.²

¹Interní klinika 1. LF a ÚVN, Praha

²Pediatrická klinika 2. LF a FN Motol, UK, Praha

Celiakie je nadále diagnostikována v české populaci nedostatečně často a naopak často pozdě. Příčinou je změna fenotypu choroby v posledních desetiletích. Střevní příznaky dominují jen u malých dětí. U starších dětí, mladistvých a zejména u dospělých převládají mimostřevní (atypické) příznaky. Nejdůležitější opatření k zlepšení současného stavu je cílený screening zaměřený na rizikové skupiny a choroby, podezřelé symptomy a přidružené autoimunitní choroby. Dvoustupňový screening doporučuje u probandů těchto skupin v první etapě stanovení sérových autoprotilátek k tkáňové transglutamináze ve třídě IgA (AtTGA-IgA) a celkového IgA. Při selektivním deficitu IgA se stanoví AtTGA-IgG. Pozitivní sérologie indikuje druhou etapu: histologické vyšetření perorální biopsie sliznice tenkého střeva (duodena). Přijetí tohoto programu může významně zlepšit současnou situaci. Jeho hlavní výstupy zahrnují: časnou diagnostiku, terapii a dispenzarizaci, odhalení mimostřevních forem, zjištění skutečné prevalence celiakie v České republice, prevenci komplikací, omezení a lepší kontrolu přidružených autoimunitních chorob, zlepšení kvality života celiaků a úsporu prostředků zdravotního a sociálního pojištění.

Klíčová slova: celiakie, cílený screening, rizikové skupiny a choroby, podezřelé symptomy, přidružené autoimunitní choroby, autoprotilátky k tkáňové transglutamináze, biopsie střevní sliznice.

Targeted screening of celiac disease

Celiac disease in Czech population remains diagnosed infrequently and at a late stage. The altered phenotype of the disease is the main cause. Intestinal symptoms dominate in small children only. Extraintestinal (atypical) symptoms are observed with increased frequency in older children, adolescents and particularly in adults. Targeted screening program aimed at risk groups and diseases, suspicious symptoms and associated autoimmune diseases represents the most important measure to improve the present situation. The two-step program is recommended in subjects of individual groups. The first step includes determination of IgA-serum antibodies to tissue transglutaminase (AtTGA-IgA) and total IgA. In isolated IgA deficiency AtTGA-IgG are followed. Positive serology indicates the second step, i.e. peroral biopsy of small-intestinal (duodenal) mucosa. Important outcomes of this approach include: early diagnosis, therapy and follow-up, recognition of extraintestinal forms, the real prevalence of celiac disease in Czech Republic, prevention of complications, decrease and better control of associated autoimmune diseases, improved quality of life for celiacs as well as savings of health and social insurance payments.

Key words: celiac disease, targeted screening, risk groups and diseases, suspicious symptoms, associated autoimmune diseases, tissue transglutaminase serum-autoantibodies, biopsy of intestinal mucosa.

Interní Med. 2009; 11(11): 484–487

Definice

Celiakie (C, synonyma: celiakální sprue, glutenová enteropatie) je hereditární onemocnění dětí i dospělých s celosvětovým výskytem. Její příčinou je celoživotní nesnášenlivost lepku u geneticky disponovaných jedinců. Lepek je bílkovinný komplex v povrchní vrstvě obilného zrna (žita, pšenice a ječmene). Oves neobsahuje lepek, ale většina jeho odrůd obsahuje aveniny, tj. peptidy, z nichž některé reagují s protilátkami k peptidům lepku.

V současnosti jsou definitivně překonána dvě dogmata dlouhodobě spojovaná s C. C není jen chorobou dětí, z níž se vyroste, a nevyskytuje se jen v zemích mírného klimatu jako tzv. netropická sprue.

Etiopatogeneze

C je modelová autoimunitní choroba, u níž známe na rozdíl od mnoha jiných autoimunit-

ních chorob spouštěč (lepek), těsnou genetickou vazbu (s antigeny HLA-DQ2 a -DQ8) a specifickou autoimunitní reakci (autoprotilátky k tkáňové transglutamináze, AtTGA). Základní imunologickou reakcí je tvorba protilátek k peptidům lepku prezentovaným specifickým klonům T-lymfocytů ve sliznici tenkého střeva u geneticky disponovaného jedince. Jde o ztrátu orální tolerance na tyto peptidy. Buněčný stres vyvolaný touto reakcí způsobuje uvolnění enzymu tkáňové transglutaminázy (tTG) z buněk řady orgánů. tTG konvertuje enzymaticky peptidy lepku, čímž se zvyšuje jejich vazebná reaktivita s jinými látkami bílkovinné povahy včetně bílkovin vlastního organismu, které se stávají autoantigeny s následnou tvorbou autoprotilátek.

Bránou vstupu lepkových antigenů je sliznice tenkého střeva, v níž se také nejdříve tvoří komplexy IgA-AtTGA. Důsledkem je postižení tenkého střeva (zejména jejuna) autoimunitní

enteritidou různé závažnosti. Pokud je lepek přítomen v potravě, zůstává imunitní systém celiaka pod trvalým antigenním tlakem (antigen drive). Jsou tak vytvořeny podmínky pro vznik dalších autoprotilátek a autoimunitních chorob postihujících další orgány a systémy (endokrinní, pohybový, nervový, hepatobiliární, krevetvorný aj.). V pokročilé fázi C imunitní systém selhává a objevují se závažné komplikace včetně zvýšeného výskytu zhoubných nádorů. Autoimunitní enteritida způsobuje poruchu střevních funkcí s následnou malnutricí různého rozsahu. Neléčená C je pro multisystémové postižení závažnou autoimunitní chorobou.

Současný stav diagnostiky C a její problémy

V roce 1990 publikovala Evropská společnost pro pediatrickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) diagnostickou směrnici C

Tabulka 1. Diagnostická kritéria celiakie (ESPGHAN, 1990)

- anamnéza, symptomy, sérologie a biopsie jsou kompatibilní s diagnózou celiakie
- klinická a sérologická odpověď na bezlepkovou dietu
- pacient starší než 2 roky
- vyloučení chorob celiakii podobných

(tabulka 1) (1), která zůstává v platnosti a kterou převzaly další významné odborné společnosti a instituce (2, 3, 4, 5). V 90. letech byl definován primární autoantigen C (tTG, 6) a do diagnostiky byly zavedeny nové metody stanovení auto-protilátek k endomyziu a k tkáňové transglutamináze. Jejich vysoká citlivost a specifita byla potvrzena v rozsáhlých multicentrických studiích (7, 8). Aplikace těchto testů nejen u dříve diagnostikovaných celiaků, ale také u jejich příbuzných, dalších rizikových osob a chorob, tzv. podezřelých příznaků a některých jiných autoimunitních chorob ukázala, že spektrum klinických projevů C i histologických změn sliznice tenkého střeva způsobených autoimunitní enteritidou je mnohem rozmanitější, než jsme se dosud domnívali. V důsledku toho se výrazně zvýšila prevalence C, která je v současnosti považována za velmi častou autoimunitní chorobu.

Celkový počet celiaků v Evropě se odhaduje na 3 miliony. Kvalifikovaný odhad prevalence C v ČR na podkladě publikovaných studií (9, 10, 11) činí 1:200–250, což odpovídá celkovému počtu 40 000–50 000 celiaků. V současnosti je však diagnostikováno a dispenzarizováno jen 10–15 % z celkového počtu nemocných.

C se diagnostikuje v ČR nadále nedostatečně často a naopak často pozdě. Lékaři na možnost tohoto onemocnění málo myslí. Příčinou je v řadě případů změna fenotypu C v posledních desetiletích. Střevní příznaky dominují klinickému obrazu jen u malých dětí asi do 3 let. U školních dětí ustupuje střevní symptomatologie a do popředí se dostává opožděný psychosomatický vývoj, anémie a malnutrice. V pubertě se může C spontánně zlepšit a v dospělosti se onemocnění znovu projevuje nejčastěji mezi 25.–40. rokem. Dospělí představují hlavní diagnostic-

ký problém, neboť obraz nemoci má u nich individuální charakter a mimostřevní příznaky jsou velmi časté. Patří k nim hlavně anémie (převážně sideropenická), předčasná osteoporóza, herpetiformní (Duhringova) dermatitida, polyneuritidy, ataxie, deprese, poruchy chování, poruchy menstruačního cyklu a infertilita. Další příčinou současné nedostatečné diagnostiky C je neznalost nebo nerespektování doporučené diagnostické směrnice. Podle ankety s účastí 1 480 celiaků byla diagnóza jejich choroby stanovena doporučeným postupem (AtTGA a biopsie aborálního duodena) jen u 20 % nemocných (12).

Screening C

Pozdní diagnostika C a její závažné důsledky vytvářejí naléhavou potřebu vhodného screeningového programu k identifikaci velké populace dosud nediodagnostikovaných celiaků a zahájení jejich léčby bezlepkovou dietou. Kritéria Světové zdravotnické organizace pro screening jakékoliv choroby zahrnují tyto požadavky: (1) choroba je léčitelná a má závažné důsledky, pokud léčena není; (2) úvodní metoda má být jednoduchá, levná a přijatelná pro probanda i poskytovatele; (3) pokud jde o metodu nepřímou, má vykazovat málo falešně pozitivních výsledků (13).

V současnosti je racionální cílený screening zaměřený na tzv. cílové skupiny, v nichž lze očekávat vyšší výskyt osob s nepoznanou C (14, 15).

Cílové skupiny

Rizikové osoby a choroby (tabulka 2, tabulka 3): při pozitivitě příbuzného 1. stupně je vhodné uvážit screening i u příbuzného 2. stupně, zejména v přítomnosti některého podezřelého symptomu nebo přidružené autoimunitní choroby. V rodinách s více postiženými jedinci je vhodné, pokud je první výsledek negativní, opakovat sérologické vyšetření alespoň jednou v intervalu 2–3 let vzhledem k možnosti sérokonverze (16).

Podezřelé symptomy (tabulka 4): anémie, úbytek tělesné hmotnosti a průjem (3 a více řídkých stolic denně) jsou považovány za vysoce rizikové. Hooper et al (17) doporučuje u těchto osob biopsii aborálního duodena vždy bez zřetele na výsledek sérologického vyšetření.

Přidružené autoimunitní choroby (tabulka 5): vyskytují se u celiaků 10–30krát častěji než v ostatní populaci. Uvedeny jsou pouze častější z nich. Symptomy C mohou být maskovány přidruženou chorobou. Rozpoznání C a zahájení její léčby jsou významné, neboť ten-

Tabulka 2. Celiakie – rizikové osoby a choroby. Číselné hodnoty udávají výskyt celiakie u příslušné položky

- příbuzní 1. stupně (event. 2. stupně) celiaků (8–20 %)
- dermatitis herpetiformis (80 %)
- anémie většinou sideropenická (symptomatická 10–15 %, asymptomatická 3–6 %)
- osteoporóza (3,5 %)
- průjemová forma syndromu dráždivého střeva rezistentní na běžnou terapii (1 %)

Tabulka 3. Celiakie – rizikové osoby a choroby. Číselné hodnoty udávají relativní počet celiaků, u nichž se příslušná položka vyskytuje

- polyneuropatie, ataxie (u 12 % celiaků)
- deprese (u 31 % celiaků, ostatní populace 7 %)
- poruchy chování (u 28 % celiaků, ostatní populace 3 %)
- amenorea, pozdní menarché
- infertilita a poruchy reprodukce
- Downův a Turnerův syndrom

Tabulka 4. Podezřelé symptomy

- anémie
- úbytek tělesné hmotnosti
- průjem
- porucha růstu dítěte (u 10 % malých dětí odeslaných k odbornému vyšetření jde o celiakii)
- nízké sérové železo
- výrazné izolované zvýšení sérových aminotransferáz (AST, ALT)
- izolovaný deficit IgA
- hypoplazie zubní skloviny

Tabulka 5. Přidružené autoimunitní choroby

- diabetes mellitus 1. typu (u 3–8 % celiaků)
- autoimunitní tyreoiditida (u více než 10 %)
- autoimunitní hepatitida
- systémový lupus erythematoses
- primární sklerózující cholangitida
- primární biliární cirhóza
- Sjögrenův syndrom
- choroby pojiva
- IgA nefropatie

to postup může zlepšit terapeutickou kontrolu přidružené choroby.

Metodika

U osob cílových skupin se doporučuje dvou-
stupňový postup. V prvním stupni se doporu-
čuje kvantitativní stanovení AtTGA v třídě IgA
a stanovení celkového IgA. Asi u 3 % celiaků je
přítomen izolovaný deficit IgA a v těchto přípa-
dech je třeba doplnit vyšetření automaticky sta-
novením autoprotilátek v třídě IgG. Jako antigen
se požaduje lidská rekombinantní tTG.

Pozitivní výsledek AtTGA indikuje druhý
stupeň screeningu, tj. perorální biopsii abo-
rálního duodena (pod Vaterovou papilou) na
gastroenterologickém pracovišti pediatrickém
nebo pro dospělé. Vyšetření provádí gastroen-
terolog s licenci pro endoskopii horní části trávicí
trubice. K vyšetření se používá standardní typ
axioskopu pro horní část trávicí trubice s odbě-
rem 4–5 vzorků z Kerkringových řas. U malých
dětí, u nichž je třeba provádět horní endoskopii
v celkové anestézii, je výhodnější použít k získání
biopsie sací kapsli. Biopsie je třeba orientovat
před vložením do fixačního roztoku klky nahoru,
což je předpoklad k nakrájení histologických
řezů kolmo k slizničnímu povrchu a správné-
mu hodnocení architektiky střevních klků
(18). Standardní součástí závěru histologického
nálezu je grading histologických změn podle
Marsh a Oberhubera (19, 20).

Odesílání probandů k screenigovému vyšetření a dispenzarizace nově diagnostikovaných celiaků

K první etapě screeningu (vyšetření AtTGA-
IgA a celkového IgA) odesílají děti a adolescenty
zejména pediatri a praktičtí lékaři pro děti a do-
rost, popř. při výskytu mimostřevních příznaků
u starších probandů ambulantní specialista pří-
slušné odbornosti. Podobně u dospělých osob
je žádoucí, aby k sérologickému vyšetření byli
probandi odesíláni především praktickými lékaři.
Vzhledem k současné situaci, kdy velký počet
celiaků je sledován pro mimostřevní příznaky
bez stanovení základní diagnózy celiakie speci-
alisty různých odborností, je nezbytné, aby ti to
odborníci měli také možnost indikovat v rámci
screeningu sérologické vyšetření AtTGA-IgA
a celkového IgA, popř. AtTGA-IgG u probandů
cílových skupin. Jde o specialisty těchto odbor-
ností: dermatolog, diabetolog, endokrinolog,
gastroenterolog, gynekolog, hematolog, hepa-
tolog, imunolog, internista, neurolog, osteolog,
pediatr, psychiatr.

Dispenzarizace nově diagnostikovaných
celiaků v rámci screeningu se doporučuje na
gastroenterologickém pracovišti pediatrickém
nebo pro dospělé.

Diskuze

Navržený screeningový program C splňuje
v plném rozsahu kritéria Světové zdravotnické
organizace. Jeho další výhodou je, že střevní
biopsie dovoluje přímo vyšetřit různými meto-
dami cílovou tkáň postiženou autoimunitním
zánětem. Biopsie zůstává zlatým standardem
diagnostiky C. Makroskopické změny pozo-
rované při endoskopickém, rentgenovém či
sonografickém vyšetření jsou nespecifické. Je
hrubou chybou nasadit bezlepkovou dietu po
některém z těchto vyšetření, stejně jako pouze
na podkladě pozitivní sérologie nebo dokonce
tzv. „zkusmo“ při obtížích. Kromě toho dvě klinic-
ké formy C (latentní a potenciální) mají normální
architekturu střevní sliznice a jejich diagnostika
je založena na kombinaci znaků imunologických
(intraepiteliální lymfocyty) a sérologických (au-
toprotilátky). Další nezbytností je, že do doby
provedení biopsie musí proband konzumovat
stravu s obsahem lepku ve stejném množství
jako dosud. Biopsie umožňuje výrazně zpřesnit
diagnózu, zjistit rozsah postižení střeva a odhad-
nout prognózu. Unifikace metod screeningové-
ho programu v obou stupních je předpokladem
pro srovnávání jeho účinnosti a realizace celkové
i na jednotlivých pracovištích.

Screeningový program C vyžaduje mno-
hem nižší finanční prostředky než ostatní scree-
ningové programy realizované v současnosti
v České republice. Tento program představuje
velmi významný přínos pro takto diagnosti-
kované celiaky i pro systém zdravotního a so-
ciálního pojištění. Časná diagnóza C a léčení
bezlepkovou dietou přináší nemocnému vy-
sokou pravděpodobnost, že dosáhne nezávisle
na své nemoci průměrné délky života v dané
populaci a že bude ušetřen komplikací, které
zhoršují jeho osobní prognózu včetně kvality
života a zároveň významně zvyšují finanční
náklady na zdravotní a sociální pojištění. Proto
je žádoucí, aby české zdravotní pojišťovny pod-
pořily realizaci tohoto programu za stejných
podmínek, jako je tomu u jiných současných
screeningových programů, tj. úhradou vyšet-
řovacích metod v obou stupních screeningu
C mimo paušál.

Ekonomický přínos screeningu C prokázali
Tommasini et al. (21), kteří uskutečnili screening
C v souboru 3 188 školních dětí ve věku 6–12
let, v němž byli původně známi jen dva celiaci.

Screening stejnou dvoustupňovou metodou
(AtTGA, duodenální biopsie) prokázal celiakii
u dalších 30 dětí a AtTGA byly pozitivní u dalších
dvou, u nichž rodiče nesouhlasili s provedením
biopsie. Pouze jedna třetina z těchto nových
celiaků měla symptomy podezřelé na C. Podle
ekonomické analýzy by každý nediagnostiko-
vaný celiak v této skupině znamenal pro zdra-
votní pojišťovnu náklady 8 700 € při následném
postižení přidruženou autoimunitní chorobou
nebo lymfomem. Celkové náklady na scree-
ning činily 17 000 € a celková úspora 165 700 €.
Finanční efekt podobného rozsahu při realizaci
screeningového programu lze předpokládat
u české populace, popř. efekt ještě výraznější,
neboť navrhovaný program je cílen pouze na
symptomatické jedince.

Výstupy realizace cíleného screeningu C
v České republice zahrnují: časnou diagnostiku,
terapii a dispenzarizaci, odhalení mimostřevních
forem, zjištění skutečné prevalence C v České
republice, prevenci komplikací, omezení a lepší
kontrolu přidružených autoimunitních chorob,
zlepšení kvality života celiaků a úsporu prostřed-
ků zdravotního a sociálního pojištění.

Screeningový program však vyžaduje spl-
nění několika předpokladů:

1. Definice profesionální skupiny nebo skupin,
které hrají v programu klíčovou úlohu –
v případě screeningu C jsou to pracovníci
primární péče a ambulantní specialisté. Tato
skutečnost je zdůrazňována v zahraničních
publikacích (22, 23) a souhlasí s osobní
zkušeností autorů.
2. Screening předpokládá edukaci a moti-
vací zdravotnických pracovníků i laické
veřejnosti.
3. Program je třeba podporovat mediální kam-
paní zaměřenou na obě komunity.
4. Program vyžaduje monitoring, evalu-
aci a koordinaci prostřednictvím orgánu
složeného z profesionálů a zástupců institucí
systému zdravotní péče.

Literatura

1. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, et al. Revised
criteria for diagnosis of coeliac disease. Arch Dis Childhood,
1990; 65: 909–911.
2. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagno-
sis and treatment of celiac disease in children: recommenda-
tions of the North American Society for Pediatric Gastroen-
terology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol
Nutr 2005; 40: 1–19.
3. National Institutes of Health. Consensus Development
Conference/Statement on Celiac Disease. Gastroenterology
2005; 128 (Suppl 1): S1–S9.
4. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagno-
sis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology
2006; 131: 1977–1980.

5. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981–2002.
6. Dietrich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797–801.
7. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Kapronai-Szabo I, et al. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 85–91.
8. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl. 1): S38–S46.
9. Vančíková Z, Chlumecký V, Sokol D, et al. The serologic screening for celiac disease in the general population (blood donors) and in some high-risk groups of adults (patients with autoimmune diseases, osteoporosis and infertility) in the Czech Republic. *Fol Microbiol* 2002; 47: 753–758.
10. Kotalová R, Nevoral J, Valtrová V, Loudová M. Prevalence celiakie mezi rodiči a sourozenci dětí s celiakií. *Čes-Slov Pediat*, 2002; 57: 415–418.
11. Kolek A, Vospělová J, Hermanová Z, Janout J. Celiac disease incidence in children and adolescents in Moravia, Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003; 36: 506–507.
12. Frič P, Bušínová I. Celiakie – pohledy z druhé strany. *Interní Med* 2008; 10: 482–484.
13. Gnauck R. Health Organization criteria for screening. In: Winawer SJ, Schottenfeld D, Sherlock P (vyd): *Colorectal cancer: prevention, epidemiology and screening*. Raven Press, New York, 1980: 175–180.
14. Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 1): S104–S108.
15. Fraser JS, King AL, Ellis HJ, et al. An algorithm for family screening for celiac disease. *J Gastroenterol* 2006; 12: 7805–7809.
16. Goldberg D, Kryszak D, Fasano A, Green PH. Screening for celiac disease in family members: is follow-up testing necessary? *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1082–1086.
17. Hooper AD, Gross SS, Hurlstone DP, et al. Pre-endoscopy serological testing for celiac disease: evaluation of clinical decision tool. *BMJ* 2007; 334: 729–733.
18. Frič P. Endoskopická diagnostika celiakální sprue. *Endoskopie* 2002; 11: 69–73.
19. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity („celiac sprue“). *Gastroenterology* 1992; 102: 330–354.
20. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standard report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185–1194.
21. Tommasini A, Not T, Karen V, et al. Mass screening for celiac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Childh* 2004; 89: 512–515.
22. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, et al. Detection of celiac disease in primary care: A multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1454–1460.
23. Viljamaa M, Collin P, Huhtala H, et al. Is celiac disease screening in risk groups justified? A fourteen-year follow-up with special focus on compliance and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 317–324.

prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc.

Interní klinika UK, 1. LF a ÚVN
U Vojenské nemocnice 1200,
169 02 Praha 6-Střešovice
premysl.fric@uvn.cz

