

Celiakie – od screeningu k diagnóze

MUDr. Jiří Latta

Interní klinika IPVZ, KNTB Zlín

Celiakie je v české populaci nedostatečně diagnostikována, většinou po dlouhém trvání nemoci. Nediagnostikovaná celiakie často vede k rozvoji osteoporózy, autoimunitních chorob i zhoubných onemocnění. Osoby s celiakií, která není diagnostikována, mají proti osobám séronegativním téměř čtyřnásobně větší úmrtnost. Zavedení cíleného screeningu je zásadním krokem v omezení negativních důsledků nepoznané nemoci. U osob indikovaných ke screeningu celiakie se provede kvantitativní vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze a celkového IgA. Patologická hodnota indikuje provedení gastroscopie s biopsií sliznice aborální části duodena. Po histologickém vyšetření s využitím Marshovy klasifikace jsou dalšími možnými kroky vyšetření protilátek proti endomysiu, diferenciální diagnostika vylučující choroby napodobující celiakii, genetické vyšetření a potvrzení diagnózy pozitivní klinickou a sérologickou odezvou na bezlepkovou dietu.

Klíčová slova: celiakie, cílený screening, klinika celiakie, protilátky proti tkáňové transglutamináze a endomysiu, histologie, genetika.

Celiac disease – from screening to diagnosis

Celiac disease is poorly diagnosed in Czech population, mostly after a long duration of the disease. Undiagnosed celiac disease often leads to the development of osteoporosis, autoimmune disorders and malignant diseases. People with celiac disease, where the disease hasn't been diagnosed, have almost four times increased mortality compared to serum negative persons. The introduction of targeted screening is an essential step to limiting the negative consequences of unrecognized disease. The persons indicated for celiac disease screening a quantitative test for antibodies against tissue transglutaminase and total IgA is performed. A pathological value of the test indicates the performance of gastroscopy with a biopsy of the aboral duodenum mucosa. After the histological examination using the Marsh classification, the following steps can be taken: testing antibodies against endomysium; differential diagnosis of excluding any disease mimicking celiac disease; genetic testing and confirmation of diagnosis using a positive clinical and serological response to a gluten – free diet.

Key words: celiac disease, target screening, clinical forms of celiac disease, antibodies against tissue transglutaminase and endomysium, histology, genetics.

Interní Med. 2012; 14(5): 221–223

Definice

Celiakie je definována jako celoživotní chronické autoimunitní onemocnění se silnou genetickou vazbou (HLA DQ2, DQ8), projevující se zánětlivými změnami různého stupně ve sliznici tenkého střeva, které jsou vyvolané trvalou intolerancí glutenu – bílkovinných komplexů zrn pšenice, ječmene, žita a ovsa. Základem diagnostiky je sérologie s pozitivními protilátkami proti endomysiu (ENA) a tkáňové transglutamináze (AtTG). Charakteristické změny v histologii sliznice tenkého střeva začínají od přítomnosti zvýšeného počtu intraepiteliálních lymfocytů přes změny vzhledu krypt po různý stupeň atrofie až vymizení klků. Součástí definice je uspokojivá klinická, laboratorní a histologická odpověď na bezlepkovou dietu.

Formy celiakie

Celiakie je klasifikována (1–3) čtyřmi fenotypy. U klasické (typické) celiakie dominují gastrointestinální příznaky: chronický průjem se známky steatorey, nadýmání, váhový úbytek. Při rozvinuté nemoci je patrný úbytek

svalové hmoty, otoky. Laboratorně je přítomna anémie, hypalbuminémie, hypokalcémie, deficit vitaminů. Jsou pozitivní protilátky ENA a AtTG a histologické změny sliznice tenkého střeva. Atypická celiakie je charakterizována minimálními nebo chybějícími gastrointestinálními příznaky. Převažují mimostřevní projevy, jako je deficit železa až anémie, osteoporóza, infertilita, u dětí zpomalený růst. Jsou pozitivní protilátky ENA a AtTG a histologické změny sliznice tenkého střeva. Protože tyto pacienti mají z hlediska intestinálního onemocnění atypické příznaky, jsou ve velkém počtu nediagnostikováni. Silentní forma má pozitivní protilátky ENA a AtTG a histologické změny sliznice tenkého střeva. Tito pacienti jsou klinicky němí. Nemají ani gastrointestinální příznaky ani anémii či osteoporózu. Diagnostikují se při sérologickém screeningu nebo jako náhodný nález změn v duodenu při gastroscopii. U pacientů je často pozitivní rodinná anamnéza.

Latentní celiakie je charakterizována normální histologií nebo zvýšeným počtem intraepiteliálních lymfocytů a normální nebo hraniční

sérologií. Jde o dříve diagnostikované pacienty s celiakií s příznivou odpovědí na bezlepkovou dietu nebo osoby, u nichž se v budoucnosti může celiakie rozvinout. Pojem potenciální celiakie je používán pro pacienty s pozitivními protilátkami ENA a AtTG, ale normální histologickou strukturou sliznice tenkého střeva nebo se zvýšeným počtem intraepiteliálních lymfocytů v histologickém nálezu, ale negativní sérologií.

Epidemiologie celiakie

Před 40 roky byla celiakie považována za vzácnou chorobu. Zavedení vysoce senzitivních a specifických sérologických testů protilátek proti endomysiu a tkáňové transglutamináze ukázalo na vysokou frekvenci nepoznaných případů atypických a silentních forem celiakie. Prevalence celiakie se v evropské populaci uvádí okolo 1 %, obdobný údaj vyplývá ze sérologických studií v USA. Celiakie se objevuje častěji u žen než u mužů, v poměru 2:1.

Byly identifikovány skupiny s vysokým rizikem celiakie. Například příbuzní pacienta s celiakií 1. stupně až 15 %, sideropenická anémie

2,8–8,9%, osteopenie a osteoporóza 1–3,4%, diabetes mellitus 1. typu u dospělých 2–5% a u dětí 3–8%, autoimunitní tyreoiditida 1,5–6,7%, autoimunitní hepatitida 2,9–6,4%, infer-tilní ženy 3,7% (2).

Cílený screening celiakie

Celiakie se diagnostikuje v české populaci nedostatečně často a naopak většinou po dlouhém trvání nemoci (4). Není-li celiakie zavčas rozpoznána, může se prezentovat závažnými komplikacemi, jako je osteoporóza, rozvoj autoimunitních chorob, neurologickými onemocněními a maligními chorobami ve fázi, kdy jsou obtížně léčebně ovlivnitelné. Osoby s celiakií, která je nediagnostikována, mají proti osobám séronegativním téměř čtyřnásobně větší úmrtnost (5). Zavedení cíleného screeningu, zaměřeného na tzv. cílové skupiny s očekávaným vyšším výskytem osob s nepoznanou celiakií, je dlouhodobě doporučováno (1, 2, 6, 7). V České republice byl vydán metodický pokyn k provádění cíleného screeningu celiakie ve Věstníku MZ ČR, částka 3, 2011 (8). U osob indikovaných

ke screeningu se doporučuje dvoustupňové vyšetření. V prvním stupni se provede stanovení sérových autoprotilátek k tkáňové transglutamináze ve třídě IgA a stanovení celkového IgA (k vyloučení selektivního deficitu). U asi 3% celiaků je přítomen izolovaný deficit IgA, v takovém případě se vyšetřuje AtTG v třídě IgG. Při pozitivitě protilátek je indikován druhý stupeň screeningu, tj. endoskopicky provedená biopsie sliznice z aborálního duodena. K cílenému screeningu jsou indikovány osoby z definovaných cílových skupin (tabulky 1–3), které konzumují stravu s obsahem lepku. Vyšetření sérových autoprotilátek k tkáňové transglutamináze indukují praktičtí lékaři pro dospělé, pro děti a dorost a příslušní specialisté.

Kritéria diagnózy celiakie

Základní sérologickou metodou je vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze ELISA metodou. Jako antigen je dnes nejčastěji používána humánní rekombinantní transglutamináza. Metoda je vysoce senzitivní – 95% a specifická – 98,3% (2, 9). Výrazné zvýšení nad normální hodnoty je považováno za vysoce specifické pro celiakii a odpovídá závažnému poškození sliznice tenkého střeva. Falešně pozitivní hodnoty AtTGA se mohou vyskytovat u chronických jaterních onemocnění (10), autoimunitních onemocnění a jiných zánětlivých střevních onemocnění. U pacientů s deficitem imunoglobulinu IgA se provádí vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgG. K vyšetření protilátek proti endomysiu se používá nepřímá imunofluorescence (2, 11). Metoda má senzitivitu 87–92% a vysokou specifitu 97,5–100%. Velmi vzácně vykazuje falešnou pozitivitu. Vyšetření je časově náročné a je expert dependentní.

Dalším krokem v diagnostice celiakie je provedení endoskopie horní části zažívací trubice spojené s odběrem vzorku sliznice na histologické vyšetření. Při endoskopickém vyšetření mohou být přítomny makroskopicky patrné změny sliznice v duodenu vyvolané celiakií: vroubkování řas, redukce počtu a výšky

řas, mozaikovitá struktura sliznice, nodularity, zvýraznění cévní kresby (12). Biopsie je odebrána z vrcholu Kerkringových řas duodena pod Vaterskou papilou v počtu 4–6 vzorků (1, 2, 7). Postup histologických změn ve sliznici tenkého střeva uspořádal do systematického hodnocení Marsh (13). Od předinfiltrativní fáze normální sliznice (typ 0), následovanou infiltrací lamina propria intraepiteliálními lymfocyty (IEL) při normální architektuře sliznice (typ 1) k hyperplazii krypt (typ 2). Uvedené změny se stupňují atrofí až vymizením klků (typ 3). V konečné fázi (typ 4) se vyvíjí úplná slizniční atrofie, kdy kompletně chybí klky a krypty jsou normální výšky, ale jsou hypoplastické (tabulka 4). Marshova klasifikace histologických změn se v pozdějších modifikacích používá dosud. Doporučuje se snížit hranici počtu intraepiteliálních lymfocytů ze 40 na 25 na 100 epiteliálních buněk (14, 15, 16). Uvedené histologické změny jsou popisovány u poškození sliznice tenkého střeva z jiných příčin: těžké imunodeficity, po akutních infekčních enteritidách, při lamblióze, při poškození léky, při hypersenzitivě na proteiny stravy – vajíčka, mléko, ryby, sója (tabulka 4).

Celiakie je onemocnění se silnou genetickou vazbou. Celiakie se vyskytuje u příbuzných pacientů s celiakií prvního stupně v 5–15%, u dvouvaječných dvojčat v 11% a jednovaječných dvojčat v 83–86%. Základem genetické predispozice je asociace celiakie s HLA geny II. třídy DQ2/DQ8, které se ale v bílé populaci Evropy a USA vyskytují ve 25–40%. Průměrně 95% pacientů s celiakií má HLA – DQ2 a přibližně 5% má HLA – DQ8. Nepřítomnost HLA – DQ2/DQ8 vylučuje přítomnost nebo budoucí vývoj celiakie s téměř 100% jistotou (17, 18).

Stanovení diagnózy celiakie

Doporučení pro diagnostický postup u dospělých stále využívají směrnici ESPGHAN z roku 1990 pro děti v revidované podobě (1, 19) (tabulka 5).

Diagnóza celiakie u pacientů s typickými gastrointestinálními příznaky, vysokým titrem

Tabulka 1. Rizikové osoby a skupiny

- příbuzní celiaků 1. stupně (rodiče, sourozenci, děti), při jejich pozitivitě také 2. stupně (prarodiče, strýcové, tety), zejména při výskytu podezřelého symptomu nebo jiné autoimunitní choroby
- dermatitis herpetiformis (Dühring)
- mikrocytární anémie
- předčasná osteoporóza
- terapeuticky rezistentní průjemová forma syndromu dráždivého tračníku
- polyneuropatie a myopatie nejasné etiologie
- ataxie nejasné etiologie
- deprese a poruchy chování
- amenorea, pozdní menarche
- infertilita a poruchy reprodukce
- Downův a Turnerův syndrom

Tabulka 2. Podezřelé symptomy

- opožděný psychosomatický vývoj
- nevysvětlitelný úbytek tělesné hmotnosti
- nízké sérové železo
- výrazné izolované zvýšení sérových aminotransferáz (AST, ALT)
- izolovaný deficit IgA
- recidivující aftózní stomatitida
- hypoplazie zubní skloviny

Tabulka 3. Přidružené autoimunní choroby

- diabetes melitus 1. typu
- autoimunitní tyreoiditida a jiné autoimunitní endokrinopatie
- autoimunitní hepatitida
- systémový lupus erytematodes
- primární sklerotizující cholangitida
- primární biliární cholestáza
- Sjogrenův syndrom
- choroby pojiva
- IgA nefropatie

Tabulka 4. Modifikovaná Marshova klasifikace

Typ	IEL/100 enterocytů	krypty	klky
0 normální	< 40	normální	normální
1 infiltrativní	> 40	normální	normální
2 hyperplastický	> 40	hyperplastické	normální
3a částečná atrofie klků	> 40	hyperplastické	mírná atrofie
3b subtotální atrofie klků	> 40	hyperplastické	výrazná atrofie
3c totální atrofie klků	> 40	hyperplastické	úplná atrofie
4 hypoplastický	≥ 40	hypoplastické	úplná atrofie

Tabulka 5. Směrnice ESPGHAN

- anamnéza a klinické příznaky kompatibilní s celiakií
- sérologická vyšetření kompatibilní s celiakií
- histologické nálezy kompatibilní s celiakií
- zřetelná klinická a sérologická odpověď na bezlepkovou dietu
- nemocný je starší dvou let
- vyloučení jiných onemocnění napodobujících celiakii



Definitivní diagnóza celiakie

AtTG, histologickým hodnocením Marsh 3 biopsie ze sliznice duodena a zřetelnou klinickou a sérologickou odpovědí na bezlepkovou dietu je relativně snadná a spolehlivá. Z hodnocení velkých center je patrný vysoký počet falešně pozitivních diagnóz vzniklých v běžné praxi. Diagnóza celiakie je celoživotní, omezuje běžný život pacienta a zatěžuje finančně. Je nutné přesné stanovení diagnózy před zavedením bezlepkové diety (20). Při pozitivní AtTG je možné ve druhé linii vyšetřit protilátky proti endomysiu. Pozitivita obou sérologických testů vede k maximální specifitě (2, 16, 21). U pacientů s mírně zvýšenými AtTG (méně než 10× normálních hodnot), negativními protilátkami proti endomysiu a mírnými histologickými změnami sliznice duodena Marsh 1, 2 je možné genetické vyšetření. Přítomnost HLA DQ2/DQ8 a klinická a laboratorní odpověď na bezlepkovou dietu v dlouhodobém sledování potvrdí diagnózu (2,21–23). Celiakie se u pacientů s negativitou HLA DQ2/DQ8 vyskytuje asi v 0,4 % (24). Nepřítomnost HLA DQ2/DQ8 diagnózu celiakie vylučuje a je nutné hledat jinou příčinu uvedených nálezů: lambliaza, NSAID enteropatie, autoimunitní enteropatie atd. Zavedením screeningu celiakie bude hraničních nálezů, vyžadujících velkou obezřet-

nost v hodnocení, přibývat. Pozitivita protilátek proti tkáňové transglutamináze zjištěná při screeningu se nerovná diagnóze celiakie a není v této fázi odůvodněné zavedení bezlepkové diety. Vítaná aktivita praktických a odborných lékařů v provádění screeningového vyšetření celiakie u jejich pacientů musí ve druhém kroku vést k dokončení diagnostického procesu gastroentologem. Při potvrzení diagnózy celiakie následuje vyšetření komplikací a dlouhodobé sledování pacienta.

Literatura

1. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–651.
2. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. AGA Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981–2002.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28–30, 2004, *Gastroenterology* 2005; 128(Suppl 1): S1–S9.
4. Frič P, Bušínová I. Celiakie – pohled z druhé strany. *Interní Med.* 2008; 10(10): 482–484.
5. Rubio – Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137(7): 88–93.
6. Frič P. Komplikace celiakální sprue. *Čes. a slov. Gastroenterol. a Hepatol.* 2001; 55(1): 26–30.
7. Frič P, Nevoral J. Cílený screening celiakie. *Interní Med.* 2009; 11(11): 484–487.
8. Cílený screening celiakie (metodický pokyn). *Věstník MZ ČR, částka 3*: 51–54.
9. Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, et al. Human recombinant Tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(5): 1253–1257.
10. Vecchi M, Folli C, Donato MF, et al. High rate of positive anti-tissue transglutaminase antibodies in chronic liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2003; 38: 50–54.
11. Kotalová R, Nevoral J, Šmídová J. Tkáňové protilátky v diagnostice celiakální sprue. *Čs. Pediatr.* 1996; 51(11): 680–687.
12. Oxentenko AS, Grisolan SW, Murray JA, et al. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 933–938.
13. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic ap-

proach to the spectrum of gluten sensitivity („celiac sprue“). *Gastroenterology* 1992; 102: 330–354.

14. Biagi F, Luinetti O, Campanella J, et al. Intraepithelial lymphocytes in the vilous tip: do they indicate potential coeliac disease? *J.Clin. Pathol.* 2004; 57: 835–839.

15. Verres B, Franzén L, Bodin L, et al. Duodenal intraepithelial lymphocyte – count revisited. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 138–144.

16. Walker MM, Murray JA, Ronkainen J, et al. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population – based study. *Gastroenterology* 2010; 139: 112–119.

17. Greco L, Corraza G, Babron MC, et al. Genome search in celiac disease. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 669–675.

18. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 190–195.

19. Walker – Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909–911.

20. Biagi F, Bianchi PI, Campanella J, et al. The impact of misdiagnosing celiac disease at a referral centre. *Can. J. Gastroenterol.* 2009; 23: 543–545.

21. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, 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.

22. Vivas S, Ruis de Morales JG, Riestra S, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *J. Gastroenterol.* 2009; 15: 4775–4780.

23. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten – related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012; 10: 13.

24. Karel K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1 05- DQB1 02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol.* 2003; 64(4): 469–477.

Článek přijat redakcí: 30. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 12. 3. 2012

MUDr. Jiří Latta

Interní klinika IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati
Havlíčkovo nábřeží 600, 760 01 Zlín
latta@bnzlin.cz