

Dorota Szczeblowska¹, Andrzej Hebdza¹,
Dariusz Serwin¹, Stanisław Wojtuń²

Received: 14.01.2010

Accepted: 28.01.2010

Published: 30.06.2010

Celiakia – domena nie tylko pediatrii Celiac disease – not only pediatric subject

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Iwon Gryś

² Klinika Gastroenterologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil

Adres do korespondencji: lek. med. Dorota Szczeblowska, ul. Kwartowa 26/46, 31-419 Kraków, tel.: 0 603 588 476,

e-mail: dorota.szczeblowska@gmail.com

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Celiakia (choroba trzewna, sprue nietropikalna) jest enteropatią zapalną jelita cienkiego o podłożu immunologicznym wywołaną nietolerancją glutenu, do której dochodzi u osób predysponowanych genetycznie. Gluten jest białkiem obecnym w ziarnach jęczmienia, żyta i pszenicy. Dotychczas uważano, że celiakia jest chorobą wieku dziecięcego. Tymczasem badania przeprowadzone w Ameryce i w Europie pod koniec XX wieku zwróciły uwagę na zwiększoną liczbę osób dorosłych, u których rozpoznaje się to schorzenie. Stwierdzenie choroby w wieku dojrzałym często jest opóźnione, gdyż jej przebieg, w przeciwieństwie do tego, jaki obserwujemy u dzieci, jest zwykle nietypowy. U dzieci objawy związane są przede wszystkim z zaburzeniami wchłaniania – obfite, cuchnące stolce, bóle brzucha, niedobór wagi. U dorosłych przebieg choroby jest często monosymptomatyczny, a objawy mogą nie być związane z przewodem pokarmowym, np. niedokrwistość, osteoporoza, niepłodność itd. Podstawę rozpoznania stanowi wykazanie obecności przeciwciał przeciw *endomysium* mięśni gładkich, przeciwretikulinowych i/lub przeciw tkankowej transglutaminazie, którym towarzyszą charakterystyczne zmiany histologiczne w biopsjach jelita cienkiego. Podstawą leczenia jest dieta bezglutenowa, a w przypadku jej nieskuteczności leczenie immunosupresyjne. Celem leczenia jest nie tylko uzyskanie ustąpienia objawów klinicznych i poprawa stanu ogólnego, ale również zapobieżenie szeregowi odległych powikłań, do których należą między innymi procesy nowotworowe przewodu pokarmowego.

Słowa kluczowe: choroba trzewna, przeciwciała IgA, przeciwciała IgG, choroby zapalne jelit, dieta bezglutenowa

Summary

Celiac disease (sprue, non-tropical coeliac disease) is an inflammatory enteropathy of the small intestine on the immunological basis, caused by gluten intolerance in genetically predisposed people. Gluten is a protein existing in wheat, rye and barley. It was considered up to now that the celiac disease was the childhood disease. However, the research led in the USA and in Europe in the end of the XX century showed the increased number of adults diagnosed with celiac disease. The disease diagnosis is often delayed in adulthood as its course, contrary to what is observed in children, is atypical. In children the symptoms relate mainly to malabsorption – plentiful, stinking stools, abdominal pains, low weight. In adults, the course of the disease is often monosymptomatic and the symptoms may not be related to digestive system for instance: anaemia, osteoporosis, infertility etc. Revealing the presence of antiendomysial antibodies celiac disease, antireticular and/or against tissue transglutaminase accompanied by characteristic histological changes in the small intestine biopsates constitute the basis of the diagnosis. Gluten free diet is the basis of the treatment and, in the case of its ineffectiveness, immunosuppressant treatment. The aim of the treatment is not only to reveal the symptoms, the improvement of the general state, but also to prevent various further complications such as neoplastic processes of the digestive tract.

Key words: celiac disease, IgA antibodies, IgG antibodies, intestinal inflammatory disease, gluten-free diet

Celiakia (choroba trzewna, spruce nietropikalna) jest enteropatią zapalną jelita cienkiego o podłożu immunologicznym wywołaną nietolerancją glutenu. Do aktywacji układu immunologicznego może dochodzić na skutek różnych czynników środowiskowych.

Celiakia jest najczęstszym schorzeniem uwarunkowanym genetycznie i dotyczy około 1% osób z populacji ogólnej⁽¹⁾. Najczęściej występuje w grupie Europejczyków pochodzących z północy i zachodu kontynentu i jest związana z obecnością antygenu zgodności tkanekowej HLA-DQ2 (90-95% chorych na celiakię) oraz HLA-DQ8 (5-10% chorych na celiakię)^(2,3). Ponieważ 25-45% chorych ma allele HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8, nieobecność obu markerów pozwala na wykluczenie choroby trzewnej^(4,5). Promocją rozwoju celiakii jest rodzaj diety populacji kaukaskiej oraz koincydencja szeregu czynników środowiskowych, których poznanie i eliminacja mogłyby przynajmniej u części chorych zapobiec rozwojowi schorzenia i jego powikłań.

Przypuszcza się, że leczenie interferonem- α , infekcje rotawirusowe czy też niektóre bakteryjne infekcje przewodu pokarmowego mogą u osób predysponowanych prowadzić do rozwoju celiakii. Nie bez znaczenia jest również okres wprowadzania do diety produktów zawierających gluten. Zaobserwowano, że zarówno karmienie piersią w czasie wprowadzania glutenu do diety, jak i przedłużone karmienie piersią prowadzi do zmniejszenia ryzyka wystąpienia celiakii^(6,7).

Dotychczas uważano, że choroba trzewna jest schorzeniem wieku dziecięcego, tymczasem badania przeprowadzone w USA i w Europie pod koniec XX wieku potwierdziły zwiększoną zapadalność na tę chorobę w populacji osób dorosłych. Szacuje się, że częstość występowania choroby trzewnej wynosi 1/130-300 osób z populacji ogólnej, a szczyt zapadalności przypada na 4.-5. dekadę życia^(2,8,9). Występuje ona dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, ale ta proporcja jest charakterystyczna dla chorych w wieku >65 lat.

Jak już wcześniej wspomniano, u podłoża choroby trzewnej leżą reakcje immunologiczne, do których dochodzi w błonie śluzowej jelita cienkiego pod wpływem glutenu. Gluten jest frakcją białek obecnych w nasionach zbóż. Białka te to gliadyna pochodząca z pszenicy, sekalina z żyta oraz hordeina z jęczmienia. Konsekwencją ekspozycji na gluten osoby genetycznie predysponowanej jest aktywacja limfocytów T CD4, CD8 z następową nadprodukcją cytokin prozapalnych, takich jak interferon- γ , IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α oraz zwiększenie proliferacji limfocytów śród nabłonkowych. To właśnie interferon- γ jest odpowiedzialny za pobudzenie makrofagów, które migrują do ściany jelita i wywołują charakterystyczne uszkodzenia błony śluzowej. W obrazie histopatologicznym biopsjatu jelita cienkiego obserwuje się zanik kosmków, przerost krypt i nacieki limfocytów w blaszce właściwej błony śluzowej. Zmiany

powyższeustępująpowprowadzeniudietybezglutenowej. W przebiegu choroby trzewnej dochodzi również do aktywacji limfocytów B, które wytwarzają charakterystyczne przeciwciała, będące markerami choroby^(10,11). Pełnoobjawowa postać choroby trzewnej manifestująca się klinicznie objawami zaburzeń wchłaniania występuje najczęściej w wieku dziecięcym. U dorosłych przebieg choroby jest najczęściej nietypowy i może manifestować się objawami innymi niż te związane z przewodem pokarmowym.

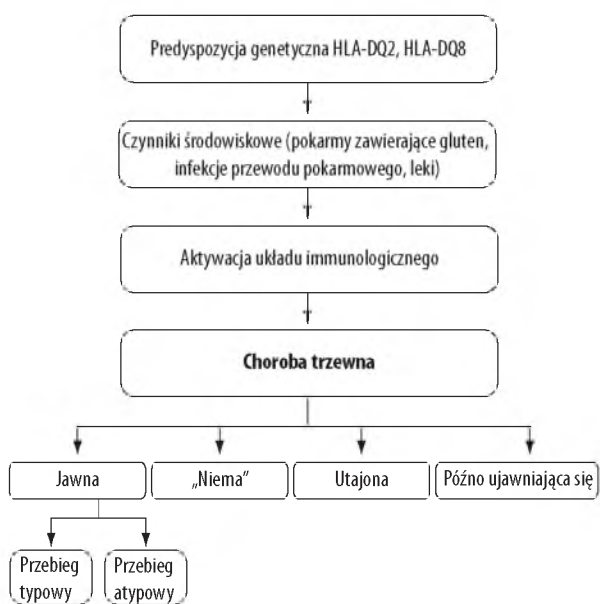
Podstawowe uwarunkowania patogenetyczne i manifestacje kliniczne celiakii przedstawiono na rys. 1.

Objawy choroby trzewnej możemy podzielić na typowe i nietypowe.

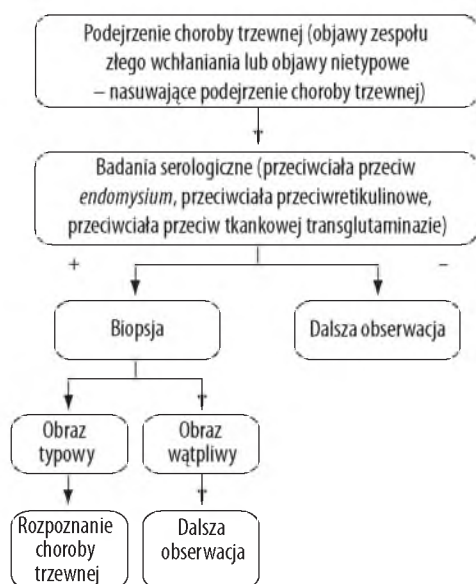
Typowa celiakia manifestuje się klinicznie przewleklą biegunką (obfite, cuchnące, tłuszczowe stolce), wzdęciami i bólami brzucha, niedoborem masy ciała (u dzieci obserwujemy niski wzrost, opóźnione pokwitanie), zaburzeniami zachowania, bólami kostno-stawowymi, niedokrwistością, obwodowymi obrzękami (w cięższych przypadkach rozwija się wodobrzusze), objawami związanymi z niedoborem witamin, jonów metali i pierwiastków śladowych.

Najczęściej jednak celiakia ma przebieg nietypowy, monosymptomatyczny. Dominuje wówczas jeden objaw, tj. tężyżka, wczesna osteopenia czy nawet osteoporoza, niedokrwistość, skaza krwotoczna, objawy neurologiczne, psychiatryczne, uszkodzenie wątroby, zaburzenia płodności, hipoplazja szkliwa, zaparcia⁽¹²⁾.

Postać „niemą” rozpoznajemy u członków rodzin chorych na celiakię, u których nie stwierdza się żadnych objawów, pomimo obecności dodatnich przeciwciał czy też charakterystycznego obrazu histopatologicznego w materiale biopsyjnym. Szacuje się, że 10-20% naj-



Rys. 1. Podstawowe uwarunkowania patogenetyczne oraz manifestacje kliniczne choroby trzewnej



Rys. 2. Algorytm postępowania diagnostycznego

bliższych krewnych chorych na celiakię również dotyka ta choroba⁽²⁾.

Postać utajona występuje u osób, u których w przeszłości stwierdzano typowe objawy kliniczne, zmiany histopatologiczne i serologiczne, a u których po wprowadzeniu leczenia uzyskano remisję. U chorych tych różne czynniki, na przykład operacja, ciąża, stres, infekcja, mogą doprowadzać do przekształcenia tej formy choroby w postać pełno- lub skąpoobjawową, późno ujawniającą się⁽¹³⁾.

W rozpoznaniu jawnej celiakii przydatne są poniższe kryteria:

- objawy złego wchłaniania w czasie spożywania glutenu, takie jak: biegunka, zaburzenia łaknienia, bóle brzucha, niedokrwistość;
- charakterystyczne zmiany histologiczne w błonie śluzowej jelita cienkiego – zanik kosmków jelitowych z naciekiem limfocytarnym i przerostem krypt;
- ustąpienie objawów pod wpływem wprowadzenia diety bezglutenowej i ich ponowne wystąpienie po wprowadzeniu glutenu do diety;

- obecność charakterystycznych przeciwciał przeciw *endomysium* mięśni gładkich w klasie IgA, a przy niedoborze IgA w klasie IgG i/lub przeciwciał przeciwtretikuliny w klasach IgA oraz IgG i/lub przeciw transglutaminazie tkankowej w klasach IgA oraz IgG⁽¹⁴⁾.

Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia choroby trzewnej przedstawiono na rys. 2. Biopsja i badanie histopatologiczne to złoty standard w rozpoznawaniu celiakii. U dzieci biopsję wykonuje się za pomocą kapsułki Crosby'ego. U dorosłych w trakcie badania endoskopowego pobiera się co najmniej cztery wycinki z pozaopuszkowej części dwunastnicy⁽¹⁵⁾. Prawidłowy wynik biopsji wyklucza rozpoznanie istotnej klinicznie choroby trzewnej.

W ocenie zmian histologicznych w celiakii obowiązuje czterostopniowa klasyfikacja Marsha z 1992 roku, zmodyfikowana w 1999 roku przez Oberhubera i wsp., a następnie przez Corazza i wsp., którą przedstawiono w tabeli 1.

Zmiany histologiczne mogą obejmować niewielkie fragmenty jelita i mieć różne nasilenie w poszczególnych jego odcinkach.

Do zaniku kosmków jelitowych może również dochodzić w przebiegu głodzenia, hipogammaglobulinemii, lambliozy, spruce tropikalnej, choroby Whipple'a, alergii pokarmowej na inne niż gluten białka, po radioterapii czy w przebiegu HIV-enteropatii. Zmianom tym jednak nie towarzyszy obecność charakterystycznych przeciwciał⁽¹⁶⁾.

Do markerów serologicznych choroby trzewnej należą:

- przeciwciała przeciwtretikuliny w klasach IgA i IgG (IgAARA, IgGARA);
- przeciwciała antygliadynowe w klasach IgA i IgG (IgAAGA, IgGAGA);
- przeciwciała przeciw tkankowej transglutaminazie w klasach IgA i IgG (IgAtTGA, IgGtTGA);
- przeciwciała przeciw *endomysium* mięśni gładkich w klasach IgA oraz IgG (IgAEma, IgGEma).

Czułość i swoistość przeciwciał przydatnych w rozpoznawaniu celiakii przedstawiono w tabeli 2.

Oznaczanie przeciwciał antygliadynowych nie jest obecnie zalecane z powodu ich niskiej czułości i swoistości⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Typ	Rodzaj	Opis
I	Naciekowy	Zachowana prawidłowa struktura kosmków i wielkość krypt, naciek śród nabłonkowy złożony z limfocytów (ponad 40 limfocytów śród nabłonkowych/100 komórek nabłonkowych)
II	Hiperplastyczny	Zmiany naciekowe wraz z przerostem krypt
III	Destrukcyjny	Skrócenie kosmków jelitowych
IIIa		Łagodne skrócenie kosmków i wydłużenie krypt
IIIb		Znaczące skrócenie kosmków i wzrost wysokości krypt
IIIc		Płaska błona śluzowa bez kosmków i wzrost wysokości krypt
IV	Hipoplastyczno-zanikowy	Płaska błona śluzowa z normalną wysokością krypt oraz prawidłową liczbą limfocytów śród nabłonkowych
0	Przednaciekowy	Budowa mikroskopowa błony śluzowej prawidłowa, liczba limfocytów śród nabłonkowych < 40/100 komórek nabłonkowych

Tabela 1. Klasyfikacja Marsha

Badania serologiczne należy wykonywać u pacjentów spożywających gluten lub krótko po wprowadzeniu diety bezglutenowej, gdyż wysokie miano przeciwciał utrzymuje się 1-6 miesięcy po zastosowaniu tej diety. Należy pamiętać, że schorzenia, w których dochodzi do zaburzeń immunologicznych, często ze sobą współistnieją. Opisuje się na przykład występowanie choroby trzewnej w przebiegu autoimmunologicznych zespołów niedoczynności wielogruzołowej typu 2. i 3. (*autoimmune polyglandular syndrome*, APS-2, APS-3). Dlatego też istnieje szereg wskazań do wykonania badań przesiewowych w kierunku celiakii.

Grupy ryzyka choroby trzewnej:

- krewni pierwszego stopnia chorych na celiakię;
- choroba Dühringa (*dermatitis herpetiformis*) – opryszczkowe zapalenie skóry, wielopostaciowe wykwyty, grudki i pęcherze, zlokalizowane na kończynach, w okolicy barków, okolicy łędźwiowo-krzyżowej, na pośladkach;
- niedokrwiistość z niedoboru żelaza o trudnym do ustalenia podłożu;
- zapalenia tarczycy o podłożu autoimmunologicznym;
- cukrzyca typu 1;
- niepłodność;
- nawracające poronienia;
- hipoplazja szkliwa;
- niewyjaśniona hipertransaminazemia;
- choroby wątroby o podłożu autoimmunologicznym;
- niski wzrost;
- opóźnione pokwitanie;
- zespół Downa i zespół Turnera;
- zespół jelita drażliwego;
- przedwczesna osteoporoza;
- zespół Sjögrena;
- padaczka ze zwapnieniami śródmózgowymi;
- wrzodziejące zapalenie jamy ustnej;
- nieswoiste choroby zapalne jelit;
- nefropatia IgA.

WNIOSKI

Współpraca między lekarzem rodzinnym, psychologiem klinicznym a psychiatrą może przebiegać w następującym zakresie:

- diagnoza różnicowa: astenia prodromalna – zaburzenia psychosomatyczne/somatomorficzne – zaburzenia nerwicowe – zaburzenia psychotyczne;
- pomoc psychologiczna dla pacjenta i jego rodziny;
- terapia psychologiczna i psychoterapia w przypadkach zaburzeń psychosomatycznych/somatomor-

Przeciwciało	Czułość	Swoistość
Przeciwretikulinowe	25-50%	98%
Przeciwendomysialne	81-97%	97-100%
Przeciw transglutaminazie tkankowej	81-98%	97-100%

Tabela 2. Czułość i swoistość przeciwciał^(17,18)

ficznych i nerwicowych oraz farmakoterapia w przypadku zaburzeń depresyjnych i psychotycznych;

- unikanie błędów jatrogennych;
- rehabilitacja, uspołecznienie i uzawodowienie pacjentów, zwłaszcza psychotycznych.

Podstawą leczenia choroby trzewnej jest wdrożenie diety bezglutenowej. U małych dzieci po jej zastosowaniu poprawa następuje przeważnie dość szybko. U osób dorosłych okres do ustąpienia objawów jest dłuższy. Poprawa obrazu histologicznego może nastąpić dopiero po 3-12 miesiącach.

Celem leczenia jest nie tylko uzyskanie ustąpienia dolegliwości i skutków przewlekłych niedoborów żywieniowych, ale również zmniejszenie ryzyka rozwoju chorób nowotworowych. Powszechnie wiadomo, że chłoniak jelita z komórek T (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*, EATL) występuje od 40 do 100 razy częściej u osób z chorobą trzewną w porównaniu z populacją ogólną i dotyczy około 5% chorych. Cechuje się znaczną agresywnością z odsetkiem 5-letnich przeżyć sięgającym około 11%. Częściej również w przebiegu celiakii dochodzi do rozwoju raka gruczołowego jelita cienkiego, raków jamy ustnej, przełyku, dwunastnicy czy jelita grubego. Uważa się, że do rozwoju choroby nowotworowej może dochodzić aż u 15% nieleczonych pacjentów z chorobą trzewną⁽⁹⁾. Po pięciu latach przestrzegania diety bezglutenowej redukuje się ryzyko rozwoju procesu nowotworowego do ryzyka występującego w populacji ogólnej. O możliwości współistnienia procesu nowotworowego należy pamiętać zwłaszcza w tych przypadkach, kiedy celiakię rozpoznajemy u osób w wieku średnim lub podeszłym. W każdej sytuacji pacjent powinien być poinformowany o konieczności i celowości stosowania diety bezglutenowej przez całe życie.

Dieta bezglutenowa związana jest z eliminacją produktów zawierających pszenicę, żyto, jęczmień i zastąpieniem ich ryżem, kukurydzą, ziemniakami, amarantem, gryką, prosem, soczewicą, soją itd.⁽²²⁾

Często dochodzi w trakcie stosowania diety bezglutenowej do różnych niedoborów pokarmowych, dlatego też zaleca się okresową kontrolę morfologii krwi, stężenia: żelaza, witaminy D₃, wapnia, fosforanów, kwasu foliowego, witaminy B₁₂, homocysteiny, parathormonu, cynku, aby odpowiednio wcześniej wdrożyć suplementację⁽²³⁾.

Ocenia się, że około 85% pacjentów dobrze odpowiada na tę dietę. W przypadku braku poprawy klinicznej po wprowadzeniu diety bezglutenowej należy rozważyć weryfikację rozpoznania. W sytuacji ponownego rozpoznania choroby trzewnej, po wyeliminowaniu ewentualnych błędów dietetycznych pacjenta, rozpoznajemy celiakię oporną na leczenie dietetyczne. Kolejnym etapem jest wdrożenie leczenia immunosupresyjnego – glikokortykosteroidami, azatiopryną czy cyklosporyną. Pod koniec XX wieku podjęto również próbę

leczenia rekombinowaną ludzką IL-10. Żadna jednak próba leczenia immunosupresyjnego nie daje zadowalających efektów, stąd cały czas trwają badania nad poszukiwaniem skutecznej terapii chorych nieodpowiadających na dietę bezglutenową.

Wobec różnorodności objawów, do których rozwoju może dojść w przebiegu celiakii, osoba z tą chorobą może zgłosić się ze swoimi problemami zdrowotnymi do szeregu różnych gabinetów specjalistycznych. Wykonanie diagnostyki w kierunku choroby trzewnej może pozwolić na wcześniejsze rozpoznanie i skuteczniejsze leczenie, co w wielu przypadkach nie tylko uchroni chorego przed powikłaniami związanymi z niedoborami pokarmowymi, lecz także pozwoli ustrzec się przed rozwojem szeregu procesów o charakterze nowotworowym.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Waszczuk E., Homola W: Reproductive disorders and celiac disease. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006; 15: 1093-1098.
2. Harrison M., Wehbi M., Obideen K.: Celiac disease: more common than you think. *Cleve. Clin. J. Med.* 2007; 74: 209-215.
3. Dubois P.C., van Heel D.A.: Translational mini-review series on the immunogenetics of gut disease: immunogenetics of celiac disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 153: 162-173.
4. Briani C., Samaroo D., Alaedini A.: Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2008; 7: 644-650.
5. Heap G.A., van Heel D.A.: Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin. Immunol.* 2009; 21: 346-354.
6. Sabatino A., Corazza G.: Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 1480-1493.
7. Szajewska A.: Coeliac disease – prevention. *Alergia* 2007; 3: 17-20.
8. Adrych K., Marek I., Kryszewski A.: Choroba trzewna u dorosłych – wierzchołek góry lodowej. *Wiad. Lek.* 2006; 59: 359-363.
9. Ziółkowski B.: Celakia dorosłych. *Przew. Lek.* 2005; 3: 125-130.
10. Barton S.H., Murray J.A.: Celiac disease and autoimmunity in the gut and elsewhere. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2008; 37: 411-428.
11. Kagnoff M.F.: Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 41-49.
12. Ramakrishana B.: Wanted: diagnostic criteria for adult celiac disease. *Indian J. Gastroenterol.* 2007; 26: 157-158.
13. Telega G., Bennete T., Werlin S.: Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2008; 162: 164-168.
14. Anderson R.: Coeliac disease: current approach and future prospects. *Intern. Med. J.* 2008; 38: 790-799.
15. Muñoz-Navas M.: Capsule endoscopy in celiac disease. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 4146-4151.
16. Freeman H.: Pearls and pitfalls in the diagnosis of adult celiac disease. *Can. J. Gastroenterol.* 2008; 22: 273-280.
17. Czerwionka-Szaflarska M., Szaflarska-Popławska A., Müller L.: Choroba trzewna dzieci i dorosłych. *Alergia* 2006; 2: 20-24.
18. Kaniewska M., Rydzewska G.: Choroba trzewna u dorosłych – patogeneza, manifestacje kliniczne, współistnienie z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit i innymi chorobami o podłożu immunologicznym. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2009; 4: 173-177.
19. Papp M., Foldi I., Altorjay I. i wsp.: Anti-microbial antibodies in celiac disease: trick or treat? *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 3891-3900.
20. Rashid M., Butzner J.D., Warren R. i wsp.: Home blood testing for celiac disease. *Can. Fam. Physician* 2009; 55: 151-153.
21. Salmi T.T., Collin P., Reunala T. i wsp.: Diagnostic methods beyond conventional histology in coeliac disease diagnosis. *Dig. Liver Dis.* 2010; 42: 28-32.
22. Thom S., Longo B., Running A., Ashley J.: Celiac disease – a guide to successful diagnosis and treatment. *J. Nurse Pract.* 2009; 4: 244-253.
23. Haines M.L., Anderson R.P., Gibson P.R.: Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28: 1042-1066.