

DIAGNOSTIKA A LÉČBA CELIAKIE

doc. MUDr. Pavel Kohout, CSc.

II. interní klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Celiakie je onemocnění, jehož historie se dá vysledovat až do antických dob či Egypta, poprvé byla popsána na konci 19. století a její podstata byla pochopena až v polovině století dvacátého – po 2. světové válce. Prevalence celiakie je větší, než se předpokládalo ještě před 10–20 lety, přesto se stále jedná o chorobu, jejíž diagnostika trvá u dospělých více než 10 let, a to i v případě, že pacienti mají pro celiakii typické příznaky. Diagnostika forem oligosymptomatické či latentní celiakie je ještě složitější. V České republice byla proto z tohoto důvodu založena v roce 2004 expertní skupina pro celiakální správu, kterou vedl prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc. a která sdružovala odborníky, kteří měli zájem zlepšit úroveň diagnostiky celiakie v České republice. Tato expertní skupina byla později výnosem ministra zdravotnictví změněna na komisi ministerstva zdravotnictví, připravila memorandum, později podklady pro cílený screening celiakie v České republice a diagnosticko-terapeutickou směrnici celiakie. V roce 2006 byla po změnách na ministerstvu zdravotnictví tato komise zrušena a tím byly další aktivity na tomto poli zastaveny.

Klíčová slova: celiakie, diagnostika, bezlepková dieta, screening.

THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CELIAC DISEASE

The celiac disease is a disease with a history dating back to antique period or Egypt. It was described for the first time at the end of 19th century and its aetiology was discovered only in the middle of 20th century, after the World War II. (see below). The prevalence of the disease is greater than expected 10-20 year ago, in spite of this fact the diagnosis in adults usually takes more than 10 years even in cases with typical symptoms. The diagnosis of oligosymptomatic or latent forms is even more complicated. That is why an Expert panel lead by professor Přemysl Frič was found in the Czech Republic in 2004. The panel united experts who were interested in improvement of diagnosis of celiac disease in the Czech Republic. This expert panel was transferred by the decision of a minister of health to a Board of ministry of health, prepared a Memorandum and later material for targeted screening of celiac disease in the Czech Republic and Diagnostic-therapeutic directions for celiac disease. This Board was cancelled in 2006 after changes in Ministry of Health and activity on this field was stopped.

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

Interní Med. 2006; 7 a 8: 324–326

Definice

Celiakie je permanentní nesnášenlivost lepku obsaženého v obilí, která se projevuje u vnímavých osob typickým postižením sliznice tenkého střeva. Jedná se o onemocnění, které je typickou autoimunitní chorobou.

Patogeneze

Podstata autoimunitních chorob spočívá ve vzniku imunitní reakce (ať už zprostředkované humorální nebo buněčnou imunitou), při které dochází k napačení struktur vlastního těla a k jejich poškození.

Tato onemocnění mají genetický podklad, který předurčuje typ takové reakce u daného jedince, spouštěč (agens, proti kterému je namířena imunitní reakce a jehož antigenní struktura se podobá orgánu či tkáni, která je potom vlastními protilátkami či buněčnou imunitou poškozena) a objevuje se reakce imunitního systému.

V případě **celiakie** je takovým spouštěčem **lepek** obsažený v některých obilovinách a výrobcích, které je obsahují nebo jsou jimi při výrobě kontaminovány, resp. jeho součástí – alfa-gliadin (přesněji sekvence aminokyselin, kterou musí peptid vzniklý štěpením obsahovat, aby byl schopen tuto imunitní reakci vyvolat). Alfa-gliadin je v žaludku, duodenu a tenkém střevě enzymaticky štěpen na menší peptidy, které se potom vážou na povrchové glykoproteiny HLA-DQ2

a HLA-DQ8 pozitivních imunokompetentních buněk, které spouštějí ve sliznici tenkého střeva imunitní odpověď, a to jak buněčnou, tak humorální – dochází ke vzniku autoprotilátek proti tkáňové transglutamináze. Na podkladě této reakce dochází k poškození buněk sliznice tenkého střeva (enterocytů) a k typickému histologickému obrazu poškozené sliznice, který se může objevit v široké škále od minimálního postižení sliznice (změny na úrovni kartáčového lemu enterocytů) až k totální atrofii klků, hypertrofii Lieberkühnových krypt a infiltraci submukózy lymfocyty. Všechny tyto změny mohou v různém časovém úseku při dodržování bezlepkové diety regredovat (v závislosti na stupni poškození).

O vrozeném podkladě svědčí to, že se celiakie vyskytuje prakticky výlučně u jedinců s HLA-antigeny DQ2 nebo DQ8, bývá častěji sdružena s dalšími autoimunitními onemocněními a její četnost je vyšší u příbuzných pacientů s celiakií.

Četnost

Celiakie není tak vzácná choroba, jak se soudilo dříve, její prevalence (to znamená počet pacientů postižených touto chorobou) se v České republice odhaduje na 1:200–250. Předpokládá se, že touto chorobou trpí okolo 40–50 tisíc osob. V současné době je sledována pouze asi desetina, to znamená okolo 4000 pacientů. Tento odhad vyplývá z dat odebra-

ných na přelomu tisíciletí v 10 zemích Evropské unie a severní Afriky, kde se prevalence pohybovala mezi 1:70 a 1:550 (průměrně 1:266), zatímco frekvence klinicky manifestní choroby je zde 10–12x nižší.

Změna projevů nemoci

Obraz celiakie zůstává u laiků, ale bohužel velmi často i u lékařské veřejnosti, spojen s popisem celiakie u dětí, resp. klasickou formou, která se objevuje v dětském věku. Obraz dítěte s nafouklým břichem, neprospíváním a průjmy s promptní úlevou po bezlepkové dietě dokáže popsat mnoho lidí. Většina z nich však považuje celiakii v dospělosti za extrémně vzácnou nemoc, někteří se dokonce domnívají, že se děti mohou z celiakie vyléčit a po pubertě již není nutné bezlepkovou dietu dodržovat. Tento postup je však velmi chybný a zdá se, že se osvětou (maminky používají při odstavování bezlepkové kaše od 1 roku dítěte) mizí projevy celiakie v dětství a posunují se do dospělého věku. Není vzácností, že celiakie vzniká u pacientů nad 40 let. Celiakie je tedy problémem jak dětského, tak dospělého věku a vzhledem k počtu možných komplikací je nutné po ní aktivně pátrat i v dospělosti.

Historie

Celiakie je onemocnění staré, již ve starém Řecku je v literatuře popsán obraz dítěte s nafouklým

bříškem, podobný popis se objevuje i v lékařských pojednáních ze starého Egypta. V moderním písemnictví tuto chorobu popsal poprvé v roce 1888 Samuel Gee, který již v této době předpokládal podstatu této nemoci v dietním faktoru, který ji způsobuje (If the disease could be cured, this should be by diet).

Dalším pokrokem v diagnostice a léčbě celiakie před 100–150 lety byly popisy diety, která zlepšovala příznaky celiakie – van de Burg v roce 1889 léčil nemocné děti ovocnou dietou, S. Hass v roce 1924 banánovou dietou. V roce 1945 popsal K. W. Dicke zlepšení stavu dětských pacientů s celiakií v průběhu 2. světové války, kdy jim byla podávána strava připravovaná z mouky z cibulek tulipánů. Po skončení válečné chudoby a obnovení příjmu stravy s pšeničnou moukou došlo k opětovnému zhoršení zdravotního stavu těchto dětí.

V roce 1957 sestrojil Crosby kapsli pro sací biopsii a popsal typický histologický obraz sliznice jejunu s atrofií klků, hyperplazií Lieberkühnových krypt a zánětlivou infiltrací sliznice a submukózy.

Příznaky a formy celiakie

Celiakie se může projevovat typickými klinickými příznaky (**klasický typ**), které se liší v dětství a v dospělosti. V dětství se u dětí po přidání obilných kaší do stravy objeví objemné masné průjmy a dítě přestane prospívat (růst a přibývat na váze), může mít nafouklé břicho.

V dospělosti jsou **typickými příznaky** objemné masné stolice, hubnutí, proteinoenergetická malnutrice a bolesti břicha. Tak se však v dospělosti projevuje celiakie jen u malého počtu pacientů, častěji jsou přítomny **netypické příznaky**, například zácpa, kombinovaná kostní nemoc (osteoporóza a osteomalacie) s možností zlomenin dlouhých kostí či obratlů, anémie, občasné pobolívání břicha, izolované zvýšení transamináz, únavový syndrom, plešatost – alopecie, neplodnost, aftózní stomatitida, epilepsie i deprese a další.

Celiakie se však může projevit až příznaky komplikací, například perforací střeva při maligním lymfomu, zlomeninou kostí při osteoporóze, tzv. selháním střeva, kdy tenké střevo není schopné absorbovat žádné živiny a dochází k profuzním průjmům a je nutná úplná parenterální výživa. K tomu dochází, pokud se jedná o symptomatickou či oligosymptomatickou formu nebo v případě, že nejsou rozpoznány příznaky pro celiakii typické.

Rozlišujeme několik forem celiakie, přičemž klinicky diagnostikována je většinou forma symptomatická – s typicky vyjádřenými příznaky.

Pacient se **symptomatickou formou** celiakie má typické či atypické příznaky, pozitivní nález na sliznici tenkého střeva včetně imunohistochemického vyšetření, sérologické markery celiakie jsou pozitivní.

Stejně se chová **forma oligosymptomatická**, kdy příznaky jsou málo vyjádřeny či atypické, nález na sliznici tenkého střeva je typický, pozitivní jsou sérologické ukazatele.

Pacienti se **silentní formou** nemají žádné klinické příznaky, ostatní projevy jsou shodné (nález při histologickém vyšetření, imunohistochemickém vyšetření a pozitivní sérologické markery).

Latentní forma má negativní i histologické i imunohistochemické vyšetření (jednou však byla histologie pozitivní), sérologické markery jsou pozitivní.

Potencionální forma celiakie zahrnuje formy s negativními klinickými příznaky, histologickým vyšetřením i negativními sérologickými markery, mohou mít zvýšený počet gama/delta lymfocytů v submukóze sliznice.

Duhringova herpetiformní dermatitida je samostatná jednotka, jde o kožní manifestaci celiakie, která se projevuje puchýřky v typických místech (nad extenzory, ve kšticí hlavy), které nereagují na běžné masti, ale reagují na sulfony – Dapsone. Na sliznici střeva je shodný nález jako u celiakie, často je však postižení střevní sliznice mozaikovitě, stejně jako u celiakie je pozitivní reakce na bezlepkovou dietu, která umožní snížit či úplně vysadit léčbu sulfony.

Na tomto místě je nutné připomenout, že **celiakie správně léčená** bezlepkovou dietou také nemá přítomny žádné klinické příznaky, při histologickém vyšetření je sliznice tenkého střeva normální, normální může být i imunohistochemické vyšetření a také sérologické markery jsou negativní (ty mohou sloužit i k monitorování dodržování bezlepkové diety). Proto pokud je podezření na celiakii, je nutné provést diagnostiku před nastavením bezlepkové diety.

Přidružené onemocnění a rizikové skupiny

Vzhledem k tomu, že je celiakie autoimunitní onemocnění, může se sdružovat s dalšími autoimunitními chorobami. Nejčastěji je sdružena s diabetem mellitus I. typu (inzulínindependentní diabetes mellitus) a s autoimunitní tyreoiditidou, dále se častěji druzí s deficitem IgA, Bergerovou IgA nefropatií, primární biliární cirhózou. Sdružení s nádorovými onemocněními souvisí spíše s poškozením střevní bariéry a zvýšeným množstvím antigenů v podslizničním prostoru, kvůli kterým selhává imunitní dozor. Také osteoporóza je spíše komplikací než přidruženou nemocí.

Protože je celiakie choroba sdružená s určitou genetickou informací, nepřekvapí její častější výskyt u příbuzných pacientů s celiakií, méně je známo, že u pacientů s genetickou anomálií (například Downův syndrom) je také častější než u běžné populace.

Z toho vyplývají rizikové skupiny, na které je zaměřen screening celiakie.

Screening celiakie

Screening celiakie se provádí především u následujících skupin: patří sem příbuzní pacientů s celiakií, dále pacienti s chorobami častěji sdruženými s celiakií – inzulinindependentní diabetes mellitus (IDDM neboli diabetes mellitus I. typu), autoimunitní tyreoiditida, další autoimunitní choroby, Bergerova IgA nefropatie, snížená hladina imunoglobulinu IgA, primární biliární cirhóza a další, dále pacienti s Downovou chorobou. Screening se provádí i u pacientů s příznaky typickými pro celiakii nebo s příznaky, které se mohou u celiakie vyskytovat – tzn. u pacientů s váhovým úbytkem jinak nevysvětleným, dále u pacientů s průjmy neznámé příčiny, s nevysvětlenými bolestmi břicha, jinak nevysvětlenou anémií či sideropenií, osteoporózou či zlomeninami v časném věku, mužskou i ženskou neplodností a dalšími příznaky. Tento screening se provádí pomocí odběru protilátek typických pro celiakii.

Diagnostika celiakie

Diagnostika celiakie je určena kritérii, která byla stanovena společnostmi pro dětskou gastroenterologii a výživu (evropská, resp. severoamerická společnost – EPSGHAN, resp. NAPSGHAN) vzhledem k tomu, že celiakie byla dlouhodobě především problematikou dětského lékařství. Původní kritéria vyžadovala provedení 3 biopsií (3 odběrů vzorku tenkého střeva) – nejprve při obtížích, poté po bezlepkové dietě (kdy by mělo dojít ke kompletní úpravě nálezu na střevní sliznici) a po navrácení lepku do diety (nález by se měl opět zhoršit). Po objevení specifických protilátek – především protilátek proti endomysiu a tkáňové transglutamináze – se diagnostika celiakie přehodnotila a pacient je zatížen pouze 1 biopsií vzorku sliznice tenkého střeva, dále se posuzuje úprava klinického stavu a úprava hodnot sérologických markerů.

Kritéria pro diagnostiku celiakie u dospělých kopírují kritéria společností pro dětskou gastroenterologii a výživu (EPSGHAN, NAPSGHAN – evropská, resp. severoamerická společnost).

Při podezření na celiakii nebo v rámci screeningu se provádí odběr protilátek typických pro celiakii – protilátky proti gliadinu nejsou dostatečně specifické pro celiakii a k diagnostice celiakie se proto nehodí. Zlatým standardem je vyšetření protilátek proti endomysiu, v současné době se však stalo vyšetřením, které je dostatečně citlivé i specifické pro celiakii, vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze, enzymu, jenž se vytváří v enterocytech. Vyšetření protilátek se obvykle provádí v řadě IgA, vzhledem k tomu, že u 10 % pacientů je snížená hladina

dina těchto protilátek, je vhodné doplnit i vyšetření protilátek proti endomysiu, resp. transglutamináze v řadě IgG. Ve screeningu je využito vzhledem k ceně pouze vyšetření protilátek v řadě IgA.

Znovu je nutné upozornit, že vyšetření protilátek nelze využít, pokud pacient dodržuje bezlepkovou dietu déle.

Diagnózu celiakie nelze stanovit, pokud není proveden odběr vzorku (biopsie) tenkého střeva a není prokázáno poškození sliznice. U dětí se provádí odběr biotického vzorku Coombsovou nebo Carreyovou kapslí – to znamená kapslí velikosti malého bonbónu, která je zavedena do oblasti 1. kličky jejunu, a odtud se odebere vzorek tkáně.

U dospělých je odběr prováděn většinou při gastrokopii. Původně bylo odebírán vzorek z oblasti 1. kličky jejunu, byl však zjištěno, že stačí provést odběr z oblasti duodena pod Vaterovou papilou, to znamená, že postačí kratší přístroj – gastrooskop a u všech pacientů není nutné provádět enteroskopické vyšetření.

Léčba celiakie

Příčinou problémů u celiakie je reakce protilátek proti buňkám sliznice tenkého střeva (enterocytům) spuštěná lepem, kauzální (příčinnou) léčbou je proto u celiakie bezlepková dieta. Vzhledem k tomu, že je celiakie onemocněním celoživotním, je nutné trvalé dodržování bezlepkové diety. Po nastavení diety dochází k úpravě příznaků, mnohem později i k obnovení struktury sliznice tenkého střeva, k normalizaci protilátek (sérologických markerů). Proto lze tyto protilátky využít k monitoraci dodržování bezlepkové diety. Vzhledem k vysoké citlivosti protilátek proti gliadinu lze i tyto protilátky použít k monitoraci bezlepkové diety při známé diagnóze celiakie. Nedodržování bezlepkové diety se nemusí ihned klinicky projevit, ale může již docházet znovu k poškození sliznice tenkého střeva s rizikem vzniku komplikací.

Komplikace

Ke komplikacím celiakie patří refrakterní sprue, ulcerativní jejunoileitida a maligní IgA lymfom tenkého střeva.

Refrakterní sprue má podobné projevy jako celiakie – průjem, bolesti břicha, prohlubující se podvýživa, nereaguje však na bezlepkovou dietu. Pod touto jednotkou se mohou skrývat pacienti, kteří nedodržují bezlepkovou dietu nebo ji porušují nevědomky (přítomnost lepku v „bezlepkových“ výrobcích). Refrakterní sprue v užším slova smyslu je celiakie, která na bezlepkovou dietu přestala reagovat. Od této jednotky je nutné odlišit ulcerativní jejunoileitidu či maligní IgA lymfom, do kterých však může přecházet.

Ulcerativní jejunoileitida je vzácné onemocnění tenkého střeva, které se projevuje hlubokými vředy v terénu celiakie, výsledkem mohou být zjevné stenózy se zúžením průsvitu střeva. Také toto onemocnění může přecházet v maligní IgA lymfom, může spontánně perforovat a způsobit akutní zánět pobřišnice.

Maligní IgA lymfom vzniká v terénu neléčené celiakie s úplnou atrofií střeva, může vzniknout po jejím dlouhém trvání, může se však stát prvním projevem onemocnění.

Jako komplikace mohou působit i projevy celiakie, jako je například anémie, dále mohou vzniknout zlomeniny dlouhých kostí či obratlů na podkladě metabolické kostní nemoci či osteoporózy.

Bezlepková dieta

Lepek, resp. peptidy, které vznikají jeho štěpením a které spouštějí reakci, jež ústí v poškození střevní sliznice, je obsažen v některých obilninách – pšenici, žito, ječmeni a ovsu. Podle nejnovějších poznatků tato toxicita prolaminů, resp. nemožnost rozkladu na netoxické peptidy vznikla až šlechtěním obilnin (např. na tetra- či hexaploidní pšenici).

Při celiakii je tedy zakázáno požívat tyto obilniny – pšenici, žito, ječmen a oves – a veškeré výrobky, které jsou z těchto obilnin vyrobeny, obsahují jejich přísady nebo jsou jimi kontaminovány.

Bezlepková dieta je plnohodnotná a může být i dostatečně pestrá, jejím základem jsou obilniny, které neobsahují toxické prolaminy – kukuřice, rýže, pohanka, proso, případně quinoa či amarant. Další možností jsou veškeré luštěniny – sója, hrách, čočka, fazole, zelenina včetně brambor, cuket či rajčat i okurek, ovoce. Maso je též přirozeně bezlepková potravina, záleží pak na způsobu přípravy. Pokud se týká mléka a mléčných výrobků, nejsou pro střevo postižené celiakii škodlivé, problém je to, že při atrofií tenkého střeva vyššího stupně neobsahují enterocyty enzym laktázu, která štěpí laktózu, a tudíž pacienti mléko nesnášejí. Po nastavení bezlepkové diety a obnovení slizniční architektury mohou někteří pacienti mléko a mléčné výrobky opět snášet, nejčastěji se snáší čerstvé nezakysané mléko.

V úvodu léčby je v některých případech nutné substituovat vitaminy či některé minerály, především železo nebo vápník, u nejtěžších případů podat enterální výživu nazogastrickou či nazojejunální sondou, případně při selhání střeva podat parenterální výživu.

Problematika bezlepkové diety může spočívat v příměsi potravin s obsahem lepku, který není na obalu uveden. Toto by měla změnit nová legislativa v roce 2007, podle které je nutné uvádět všechny přísady a lepek jako jednu z těch důležitých, dále původ škrobů, které jsou používány (to znamená jasně rozlišit např. pšeničný škrob od bramborového či kukuřičného). Důležitá je proto práce laboratorů, které monitorují obsah lepku v potravinách označených jako bezlepkové, případně v potravinách přirozeně bezlepkových, v nichž se příměs lepku neočekává, důležitá je i správná výrobní praxe, která by měla zabránit tzv. křížení provozů, např. ve mlýnech.

Naopak otázka přídavných látek (označených E a troj- či čtyřmístným kódem) se zdá být spíše okrajová, lepek sám o sobě nemusí být uváděn jako přísada, navíc nemá ani kód E, v přídavných látkách (aditivech) bývá jen malé či stopové množství lepku. Problém by mohly z tohoto hlediska činit následující látky – karamel (E 150 a-d), pokud není uvedeno, z jakého škrobu je vyroben, maltitol (E 965), modifikované škroby (E 1400–1451), není-li uveden zdroj škrobu, ze kterého jsou vyrobeny.

Alkohol pacienty s celiakií poškozuje podobně jako osoby, které celiakií netrpí. Pokud se týká čistých destilátů, lepek ani jeho štěpné produkty neobsahují, stejně jako přírodní víno. Problém mohou činit výrobky dobarvované karmelem, doslazené či dochucované, ať již dezertní vína nebo destiláty, vždy je nutné se ubezpečit o receptuře. Pokud se týká piva, vzhledem k objemům, ve kterých se pije, překračuje obsah lepku povolenou mez, i když dle nové legislativy může být označeno jako bezlepková potravina.

doc. MUDr. Pavel Kohout, Ph.D.

II. interní klinika a Centrum výživy, Fakultní Thomayerova nemocnice Vídeňská 800, 140 59 Praha 4 – Krč
e-mail: pavel.kohout@ftn.cz

Literatura

1. Chand N, Midas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. J Clin Gastroenterol. 2006; 40: 3–14.
2. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. Gastroenterology. 2005; 128 (Suppl 1): S68–73.
3. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology. 2001; 120: 636–651.
4. Frič P. Celiakální sprue – aktuální přehled. Vnitř Lék. 2003; 49: 465–473.
5. Frič P. Komplikace celiakální sprue. Čes a Slov Gastroent Hepatol. 2001; 55: 26–30.
6. Frič P. Malabsorpční syndrom. 1969, St. zdrav. nakladatelství, Praha.
7. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJS, DeRosa S, Maki M, Russel GJ, Troncone R. Celiac Disease Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 35: 78–88.
8. Jurgoš L, Kužela L, Hrušovský Š. Gastroenterologie. 2006, Veda, nakl. SAV, Bratislava.
9. Kohout P, Pavlíčková J. Celiakie – bezlepková dieta. 2006, Maxdorf, Praha.
10. Mařatka Z. Gastroenterologie. 1999, Nakladatelství Karolinum, Univerzita Karlova, Praha.
11. Yamada T, et al. Textbook of gastroenterology. 1995, 2nd ed., JB Lippincott, Philadelphia.