

Celiakální sprue – úloha praktického lékaře

Prof MUDr Přemysl Frič DrSc

Interní klinika 1.LFUK a Ústřední vojenské nemocnice, Subkatedra gastroenterologie IPVZ

Praha

SOUHRN

P. Frič: Celiakální sprue – úloha praktického lékaře

Převážná část českých nemocných celiakální sprue zejména v dospělé populaci zůstává nedagnostikována nebo je diagnostikována až po několikaletém trvání příznaků. V současné době převládají u dospělých osob mimostřevní projevy onemocnění. Zavedení sérologických testů stanovení autoprotilátek k endomyziu a tkáňové transglutamináze vedlo k poznání, že spektrum klinické manifestace celiakie a histologických změn sliznice tenkého střeva je mnohem širší, než jsme dříve předpokládali. Důsledkem je dramatické zvýšení prevalence tohoto onemocnění. Cílený screening, časná diagnostika a terapie bezlepkovou dietou významně ovlivňují prognózu velké populace dosud nedagnostikovaných nemocných. Praktičtí lékaři mají v tomto procesu významnou úlohu, neboť značná část těchto jedinců prochází jejich ordinacemi.

Klíčová slova: celiakální sprue, lepek, autoprotilátky, screening, bezlepková dieta

Definice a patogenéza

Celiakální sprue (CS, synonyma: celiakie, glutenová enteropatie) je celoživotní systémová autoimunitní choroba dětí i dospělých vyvolaná nesnášenlivostí lepku (glutenu). Výskyt tohoto onemocnění je celosvětový. U CS známe na rozdíl od mnoha jiných autoimunitních onemocnění jak spouštěč (tj. lepek), tak i těsnou genetickou vazbu s antigeny HLA-DQ2 a -DQ8 a specifickou humorální autoimunitní odpověď (autoprotilátky k tkáňové transglutamináze).

Lepek je ve vodě nerozpustný bílkovinný komplex uložený v povrchní části obilných zrn (žita, pšenice a ječmene), který způsobuje lepivost těsta. Oves obsahuje tzv. aveniny, což jsou peptidy podobného složení a účinku jako některé štěpné produkty lepku. Peptidy lepku (gliadiny) vzniklé působením proteolytických enzymů trávicí trubice a některé aveniny vyvolávají u geneticky disponovaných jedinců nepřiměřenou imunitní odpověď T-lymfocytů střevní sliznice (ztráta orální tolerance) s trvalou tvorbou protilátek. Interakce těchto peptidů s tkáňovou transglutaminázou (tTG, tj. enzymem vyskytujícím se v buňkách řady orgánů a uvolňujícím se při buněčném stresu) výrazně zvyšuje jejich vazebnou reaktivitu. Důsledkem je tvorba autoprotilátek k řadě bílkovin organismu vlastních, včetně tTG samotné. Imunitní systém je trvale přetížen a dochází k vzniku dalších autoimunitních chorob postihujících různé orgány (tenké střevo, endokrinní žlázy, játra, ledviny aj.). Pokud CS není diagnostikována a lepek zůstává součástí potravy, imunitní systém posléze selhává a vznikají různé závažné komplikace, včetně rizika maligních nádorů.

CS je choroba mladšího data než jiné potravinové intolerance. Obiloviny byly zavedeny do lidské výživy jako poslední základní složka. V prvních generacích, které je konzumovaly, probíhala pravděpodobně CS jako těžké onemocnění s vysokou úmrtností před dosažením reprodukčního věku. Tak postupně vymizela dominantní genetická linie a zachovala se jen

linie recesivní s převahou heterozygotů. Modifikující geny dále rozšířily variabilitu fenotypu se současnou převahou mimostřevních forem CS (9).

Patologie

Významnou a častou součástí obrazu CS je autoimunitní enteritida postihující zejména jejunum. Zánětlivé změny jsou různého stupně až do úplné atrofie. Většinou jsou difúzní, ale mohou být jen ložiskové a někdy mohou i chybět (popř. nejsou zastiženy v bioptickém vzorku sliznice). Korelátem těchto změn je porucha všech funkcí tenkého střeva (konečné fáze trávení, vstřebávání, sekrece a motility) a malnutrice různého stupně. Tato se podílí na změnách morfologie a funkce různých orgánů a systémů (kůže, sliznice, systém endokrinní, krvetvorný, kostní, nervový a jiné).

Diagnostika (10)

CS se diagnostikuje zřídka a často až po dlouhém období příznaků (3,6). I dnes se někteří lékaři domnívají, že CS je „dětská nemoc, z níž se vyroste“. Lékaři řady odborností na CS málo myslí, neboť zejména u dospělých osob mohou být projevy málo nápadné a často atypické (mimostřevní). CS také není zatím předmětem zájmu farmaceutického průmyslu ani výrobců zdravotnické techniky vzhledem k tomu, že kauzální léčbou je specifický dietní režim (bezlepková dieta).

Klinický obraz

V dětství je příznakový soubor CS mnohem typičtější než v dospělosti. Objevuje se po zavedení obilných výrobků do výživy a zahrnuje průjemy, steatorheu, křečovitě bolesti břicha a někdy zvracení. Dítě neprospívá, střídají se u něj stavy apatie a podrážděnosti, má chabé svalstvo a větší bříško. U školních dětí s neléčenou CS bývají střevní příznaky již méně nápadné nebo chybí. Je však u nich opožděn somatický a psychický vývoj, jsou anemické, popř. mají jiné projevy malnutrice. V pubertě dochází často k spontánnímu zlepšení a zřídka se onemocnění v tomto období manifestuje (7).

U dospělých je obraz nemoci velmi variabilní. Zřídka je podobný jako v dětství, tj. průjmy, nadýmání, váhový úbytek a únava. Mimostřední příznaky jsou časté a zahrnují zejména anemii, metabolickou osteopatii, neuropsychické projevy, amenorheu, infertilitu a poruchy reprodukce. Dále udávají nemocní v anamnéze glositidu, stomatitidu, parestzie, bolesti páteře a dlouhých kostí, stavy úzkosti a deprese (2).

Základní vyšetření

U *střevní klasické formy mírného stupně* může být fyzikální nález nepřízračný. U *těžší formy* je v popředí astenický habitus, atrofie kosterního svalstva, prominence břicha. Dále je možno zjistit stomatidu, glositidu, perimaleolární otoky, hypotenzi a různé neurologické příznaky (ataxie, periferní neuropatie). Rutinní biochemické vyšetření krve prokáže snížení celkové bílkoviny, albuminu, cholesterolu, triacylglycerolů, železa a zvýšení alkalické fosfatázy. V krevním obraze se zjistí anemie různého stupně. Při *mimostřevní formě* je v popředí herpetiformní dermatitida, metabolická osteopatie, anemie, deficit železa a jiné projevy.

Diferenciální diagnostika

Rozhodující význam pro diagnostiku CS má stanovení sérových protilátek a perorální biopsie sliznice tenkého střeva.

Sérové protilátky (8)

V posledních 15 letech byly vypracovány nové metody stanovení protilátek ke gliadinu (AGA) a k několika autoprotiátkám. Z nich se v praxi nejčastěji stanovují autoprotiátky k endomysiu (součást hladkého svalstva – AEA) a k tkáňové transglutamináze (AtTGA), která je hlavním autoantigenem CS. AEA a AtTGA vykazují vyšší citlivost a specifitu než AGA a umožňují správnou diagnózu CS u 90-95% nemocných. Stanovení AEA a AtTGA nejen u nemocných s diagnostikovanou CS, ale také u jejich příbuzných, nemocných rizikových skupin, s podezřelými symptomy a jinými autoimunitními chorobami přineslo překvapivé zjištění. Ukázalo se, že spektrum klinické manifestace a histologických změn

sliznice tenkého střeva při CS je mnohem širší, než jsme dosud předpokládali. V důsledku toho se dramaticky zvýšila prevalence CS ve všech zemích, kde byly sérologické metody zavedeny do praxe. V ČR činí kvalifikovaný odhad prevalence CS 1:200-1:250, tj. celkem 40.000-50.000 nemocných. V současné době je však diagnostikováno a dispenzarizováno jen asi 4.000 dětských i dospělých nemocných.

Biopsie sliznice tenkého střeva (1,5)

Tato metoda zůstává zlatým standardem diagnostiky CS. K histologickému vyšetření je dostatečný vzorek sliznice aborálního duodena (pod Vaterovou papilou) získaný standardním endoskopem pro horní část trávicí trubice. U dětí se preferuje k tomu účelu bioptická kapsle.

Formy CS (tab. 1)

K jejich odlišení je třeba dobrá anamnéza, stanovení sérových autoprotilátek (AEA, AtTGA) a kvalitní histologie střevní biopsie doplněná v některých případech stanovením tzv. intraepiteliálních lymfocytů (IEL). Imunologická abnormalita je vyjádřena u všech forem. Prokazujeme ji přítomností AEA a AtTGA. Výjimkou je pouze potenciální forma CS, kdy tyto testy mohou být negativní, ale histologicky lze prokázat v těchto případech zvýšený počet IEL.

Asociované autoimunitní choroby

Výskyt CS u jiných autoimunitních chorob je 10-30krát častější než v ostatní populaci. Častý je současný výskyt CS u autoimunitní tyreoiditidy (více než 10%), diabetu I. typu (3-8%), autoimunitní hepatitidy, sklerozující cholangitidy, primární biliární cirhózy a lupus erythematosus. U těchto chorob je vhodné vždy vyšetřit AEA a AtTGA. Příznaky CS mohou být maskovány přidruženou chorobou. Rozpoznání současné CS má v těchto případech praktický význam, neboť po zavedení bezlepkové diety lze lépe terapeuticky kontrolovat i přidruženou autoimunitní chorobu.

Komplikace CS

Komplikace CS jsou především důsledkem pozdní diagnózy. Patří k nim jednak komplikace postihující bezprostředně tenké střevo (refrakterní sprue, ulcerózní jejunoileitida a T-lymfom) a jednak komplikace postihující jiné orgány a systémy (malignity, metabolická osteopatie, komplikace neurologické, psychiatrické a hematologické). Pro praktické lékaře je třeba se zmínit o **refrakterní CS**. Takto označujeme glutenovou enteropatii s dočasným efektem bezlepkové diety, který však po určité době vymizel. V takovém případě je třeba, aby gastroenterolog rozlišil, zda jde o neúplné dodržování bezlepkové diety (nejčastější příčina), jinou autoimunitní enteropatii nebo o tzv. kryptogenní T-lymfom.

Cílený screening

Pozdní diagnostika a terapie, rizika asociovaných chorob a komplikací, jakož i špatná kvalita života nemocných CS vyžadují zavedení cíleného screeningu. Cílové skupiny zahrnují rizikové skupiny a choroby, podezřelé symptomy a autoimunitní choroby sdružené s CS. Hlavní afekce a symptomy v jednotlivých skupinách jsou uvedeny pro potřebu praktických lékařů v tab. 2. Úvodní metodou screeningu je stanovení AtTGA ve třídě IgA. Pozitivní nález indikuje odeslání pacienta na gastroenterologické pracoviště k další diagnostice (biopsie sliznice aborálního duodena). Při selektivním deficitu IgA, který se vyskytuje asi u 3% celiaků, je vhodné doplnit stanovení AtTGA ve třídě IgG. Tento screeningový program je finančně nenáročný a plně splňuje kritéria Světové zdravotnické organizace.

Terapie (4)

Kauzální léčbou CS je celoživotní a úplná **bezlepková dieta (BLD)**. To předpokládá trvalé vyloučení všech surovin a potravin ze žita, pšenice, ječmene a ovsa. Náhradními surovinami jsou rýže, kukuřice, sója, pohanka, proso, jáhly, amarant a brambory. Nesnáze je v tom, že laik příměs lepku (zejména ve formě pšeničného škrobu) v řadě potravin nepředpokládá (např. v uzeninách, hořčici, kečupu, kypřících prášcích, zmrzlině, čokoládě, lékových aditivech).

BLD musí být úplná. Tíže zánětlivých změn sliznice tenkého střeva je totiž úměrná zbytkovému množství lepku v potravě a nemocní CS mají některé zdravotní handicapy (nižší výška a BMI, deficit kostních minerálů, svalové hmoty a tělesného tuku) i v remisi při striktní BLD. Časná diagnóza CS a dodržování BLD dává nemocnému šanci, že nebude významně ovlivněna délka jeho života a je nejlepší prevencí poruch výživy, přidružených autoimunitních chorob a komplikací. Dodržování BLD současně snižuje podstatným způsobem náklady na zdravotní a sociální péči o nemocné CS. Pacienti v ČR však mají v souvislosti s BLD významné problémy. Suroviny a potraviny BLD jsou u nás 4-10krát dražší než stejné komodity s obsahem lepku. Jídelníček BLD je dražší o 95-100 Kč denně ve srovnání se stejnou stravou obsahující lepek. CS je jediným onemocněním, u něhož české zdravotní pojišťovny nepřispívají ani částečně na kauzální terapii – a to ani v rozsahu základních surovin a potravin, jako je tomu např. ve Slovenské republice (úhrada 70%). Při tom všichni nemocní CS platí zdravotní pojištění nebo jsou pojištěni ze zákona. Na druhé straně české zdravotní pojišťovny výrazně přispívají na potraviny pro zvláštní léčebné účely u řady vrozených vad metabolismu, jejichž prevalence je v naší populaci mnohonásobně nižší ve srovnání s CS. Jediným příspěvkem státu je sociální dávka Ministerstva práce a sociálních věcí nemocným CS, pokud jejich rodina nedosahuje životního minima. Tento stav vyžaduje urychlenou nápravu a to tím spíše, že v současné době je experimentálně ověřováno několik alternativních terapií. Z nich největší šanci má terapie mikrobiálními enzymy štěpícími toxické peptidy lepku. Náklady na takovou léčbu budou ovšem pro zdravotní pojišťovny mnohem vyšší než částečná úhrada základního sortimentu surovin a potravin BLD.

Závěr

CS je diagnostikována zejména v české dospělé populaci nedostatečně často. Jde o významný interdisciplinární problém, v němž mohou praktičtí lékaři sehrát významnou úlohu, jelikož značná část těchto nemocných prochází pravděpodobně jejich ordinacemi. Cílený screening,

časná diagnostika a terapie představují cestu k zlepšení zdravotního stavu a kvality života těchto jedinců a následně také k snížení finančních nákladů zdravotního a sociálního pojištění. Řešení tohoto problému ovšem předpokládá vůli k jednání, vzájemné pochopení a konsensus představitelů zdravotnických, exekutivních i zákonodárných institucí.

Literatura

1. Bureš J., Rejchrt S., Kopáčová M. et al: Endoscopic features of coeliac disease. *Folia Gastroenterol. Hepatol.* 2005, 3, s. 322-341.
2. Fassano A., Catassi C.: Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001, 120, s.636-651.
3. Frič P., Zavoral M.: Celiakální sprue dospělých – opomíjená choroba. *Prakt.Lék.* 2003, 83, s. 62-65.
4. Frič P.: Celiakální sprue. V Bureš J. et al.: *Gastroenterologie* 2006. Kap19, s. 219-238, Triton, Praha, 2006.
5. Frič P.: Endoskopická diagnostika celiakální sprue. *Endoskopie* 2002, 11, s. 69-73.
6. National Institutes of Health: Consensus Development Conference/Statement on Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005,128 (Suppl.1), s. S1-S9.
7. Nevoral J., Kotálová R.: Celiakální sprue. *Postgraduální medicína* 2002, 4, s. 14-21.
8. Rostom A, Dube C., Cranney A et al: The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease. *Gastroenterology* 2005, 128 (Suppl.1), s. S38-S46.
9. Shatin R: Gluten, coeliac disease and collagen syndromes. *Lancet* 1963, 1, S.499-500.
10. Walker-Smith J.A., Gaundalini S., Schmitz J. et al: Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch. Dis. Childh.* 1990, 65, s. 909-911.

Tab 1. Formy CS

Forma	Protilátky	Biopsie	Příznaky
<i>Klasická</i>	+	+	+
<i>Subklinická</i>	+	+	atypické (mimostřevní)
<i>Silentní</i>	+	+	0, často rodinná anamnéza (+)
<i>Latentní</i>	+	↑γ/δ IEL	0
<i>Potenciální</i>	+ nebo 0	↑γ/δ IEL nebo 0	většinou 0

Tab. 2 Jednotlivé skupiny cíleného screeningu CS (hlavní afekce)

Rizikové skupiny a choroby

příbuzní 1. a 2. stupně nemocných CS
herpetiformní (Duhringova) dermatitida
metabolická osteopatie
nejasná anemie
terapeuticky rezistentní syndrom dráždivého střeva
nevysvětlený únavový syndrom
polyneuropatie a myopatie neznámé etiologie

Podezřelé symptomy

opožděný růst a nevysvětlený úbytek tělesné hmotnosti
nízké sérové železo
izolované výrazné zvýšení S-ALT a S-AST (po vyloučení jiných možností)
infertilita a poruchy reprodukce

Asociované autoimunitní choroby

autoimunitní thyreoiditida
diabetes mellitus I. typu
autoimunitní hepatitida