

Celiakia – problem interdyscyplinarny

D I A G N O S T Y K A

Celiac disease – a multidisciplinary approach

S U M M A R Y

Celiac disease is a chronic, immune-mediated enteropathy of small intestine. In genetically predisposed individuals it is induced by gluten in food products. Diagnosis of celiac disease may be placed after finding the presence of histopathological changes in the duodenal biopsy (i.e. hyperplasia and villous atrophy), as well as the occurrence of clinical remission of symptoms while the patient remains on a gluten-free diet. The treatment for celiac disease is a lifelong gluten-free diet, which in most patients results in a decrease in antibody levels. Adherence to proper diet usually requires counseling by a clinical nutritionist. Monitoring the levels of antibodies and markers of malabsorption allows for early treatment of complications of the disease. After the treatment prompting, the measurement of antibody levels allows to monitor compliance with a gluten-free diet. Currently, the fastest growing number of diagnosed celiac disease, in addition to pediatric patients, occurs in women between 30-40 years of age with symptoms of osteoporosis and anemia of unknown etiology. Progress of age-related changes in the functioning of the immune system (age-related immunodeficiency) promote the manifestation of symptoms of celiac disease in the elderly. Unfortunately, due to an extremely wide range of parenteral symptoms of celiac disease, physicians may have difficulties in establishing the diagnosis. Allergists may come in contact with celiac disease in a number of cases such as during the diagnosis of allergy, differentiation of atopic dermatitis, or searching for the causes of shortness of breath.

Celiakia (choroba trzewna) jest przewlekłą, immuno-zależną enteropatią jelita cienkiego. U genetycznie predysponowanych osób jest wywoływana przez gluten w produktach żywnościowych. Diagnoza celiakii może być postawiona po stwierdzeniu obecności histopatologicznych zmian w biopsji dwunastnicy o kształcie przerostu krypt i zaniku kosmków, a także przy wystąpieniu remisji symptomów klinicznych i poprawie histologicznej podczas gdy pacjent pozostaje na diecie bezglutenowej. Leczeniem dla celiakii jest dożonna dieta bezglutenowa, która u większości pacjentów prowadzi do spadku poziomów przeciwciał, normalizuje błonę śluzową jelita i wchłanianie. Przestrzeganie odpowiedniej diety wymaga najczęściej poradnictwa ze strony dietetyka klinicznego. Monitorowanie poziomu przeciwciał i markerów zaburzeń wchłaniania pozwala na wczesne leczenie powikłań choroby. Po podjęciu leczenia monitorowanie poziomów przeciwciał pozwala na kontrolowanie przestrzegania diety bezglutenowej. Obecnie najszybciej zwiększająca się liczba rozpoznanych celiakii, obok pacjentów pediatrycznych, ma miejsce w grupie kobiet po 30-40 roku życia z objawami osteoporozy i anemii o nieznannej etiologii. Postępujące wraz z wiekiem zmiany w funkcjonowaniu układu immunologicznego sprzyjają ujawnianiu się objawów celiakii u osób starszych. Niestety, z powodu niezwykle szerokiego wachlarza objawów pozajelitowych celiakii, lekarz może mieć trudności z ustaleniem rozpoznania. Alergołodzy mogą mieć styczność z celiakią w szeregu przypadków, takich jak diagnozowanie alergii na mąkę, różnicowania atopowego zapalenia skóry, bądź przyczyn duszności.

Prof. dr hab. n. med.

Jacek Roliński¹

dr hab. n. med.

Ewelina Grywalska¹

Dr hab. n. med.

Violetta Opoka-Winiarska²

Lek.

Michał Mielnik¹

Dr n. med.

Maciej Grzywnowicz³¹Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, UM w Lublinie²Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii, UM w Lublinie³Polsko-Ukraińska Fundacja Rozwoju Medycyny, Lublin

Terminologia

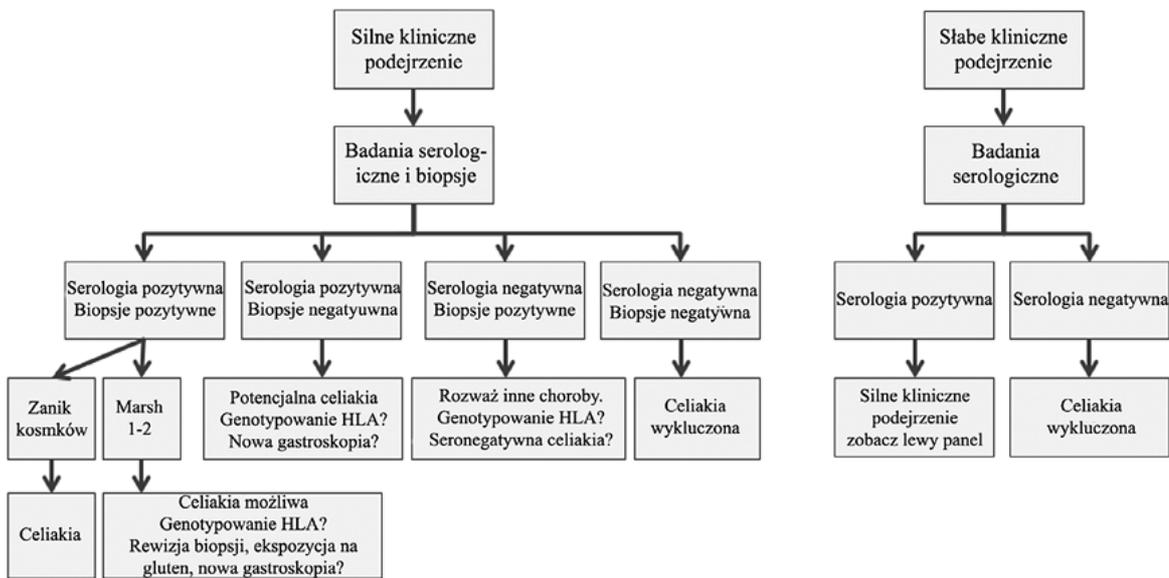
Celiakia może być podzielona ze względu na różny fenotyp kliniczny. Polecamy następującą terminologię używaną przez Ludvigssona i in. (7).

- **Klasyczna celiakia:** Zaburzenia wchłaniania połączone z niedoborem mikroelementów, zdominowane przez biegunkę, zmęczenie i utratę wagi. Często występuje również osłabienie mięśni, ból mięśni i kości, zapalenie języka, aftowe zapalenie jamy ustnej, oraz defekty szkliwa, i ewentualnie zaburzenia wchłaniania laktozy. Najczęściej zaburzone są też parametry biochemiczne pacjenta.
- **Nieklasyczna celiakia:** Ta forma choroby jest charakteryzowana przez brak lub małą ilość objawów ze strony układu pokarmowego (np. ból brzucha, zatwardzenie, wzdęcia i dyspepsja); jednakże dominują objawy pozajelitowe (np. opryszczkowe zapalenie skóry, selektywny niedobór IgA, autoimmunologiczne choroby wątroby, cukrzyca typu 1, autoimmunologiczne zaburzenia endokrynologiczne (zapalenie tarczycy), niektóre zaburzenia neuropsychiatryczne, osteopenia i niepłodność).
- **Objawowa celiakia:** Obecność objawów jelitowych i pozajelitowych związanych ze spożywaniem glutenu.
- **Bezobjawowa celiakia:** Ta forma choroby jest diagnozowana u bezobjawowych pacjentów lub u pacjentów z niejasnymi objawami, takimi jak zmęczenie, które mogą być zidentyfikowane dopiero po rozpoczęciu diety bezglutenowej (druga z tych grup może być opisywana jako chorująca na celiakię subkliniczną)
- **Potencjalna celiakia:** Ta forma choroby jest diagnozowana u bezobjawowych pacjentów z dodatnią serologią w kierunku celiakii, ale z normalną histologią jelita cienkiego. Ci pacjenci są narażeni na późniejszy rozwój symptomów i/lub wystąpienie przecieków w obrębie śluzówki. Ta grupa może być trudna do odróżnienia od pacjentów z bezobjawową celiakią, ponieważ przecieki śluzówki proksymalnego fragmentu jelita cienkiego mogą występować sporadycznie a przyjmowanie przez pacjentów pokarmów z glutenem może się różnić.
- **Nawracająca celiakia:** Nawracająca celiakia jest definiowana jako występowanie przewlekłych lub nawracających objawów (zazwyczaj biegunki i utraty masy ciała) i oznak zaburzeń wchłaniania, którym towarzyszy atrofia kosmków mimo ścisłej diety bezglutenowej przez minimum 12 miesięcy i przy braku innych schorzeń.

Zwroty: typowa celiakia, późna celiakia, nietolerancja glutenu, nadwrażliwość na gluten i alergia na gluten są nierekomendowane (7-11).

Celiakia (choroba trzewna) jest przewlekłą, immuno-zależną enteropatią jelita cienkiego. U genetycznie predysponowanych osób jest wywoływana przez gluten w produktach żywnościowych (1, 2). Kobiety chorują dwa razy częściej niż mężczyźni, choroba może zmanifestować się w każdym wieku, a średnia częstość w populacji to 1 na 100 osób.

RYC. 1 Badania, jeśli celiakia jest podejrzewana



Follow-up w celiakii

Nieleczona celiakia może powodować zaburzenia wchłaniania, obniżoną jakość życia, niedobór żelaza i osteoporozę, a także zwiększa ryzyko zachorowania na chłoniaka.

Zapadalność na tę chorobę wynosi 0,5%-1,0%, jednak choroba trzewna pozostaje ciągle niedodiagnozowana. Klinicznie, celiakia objawia się szerokim spektrum najczęściej niespecyficznym objawów, z lub bez zaburzeń wchłaniania. Objawy są niezależne od wieku i ile u dzieci dominują objawy związane z zaburzeniami wzrostu i bezpośrednio z układem pokarmowym, tak u osób dorosłych celiakię rozpoznaje się na podstawie objawów nietypowych. Wiedza o klasycznych i nieklasycznych objawach, a także dostęp do odpowiedniej diagnozy i poradnictwa są kluczowe dla rokowania pacjenta.

Choroba jest powiązana z niektórymi chorobami autoimmunologicznymi, przede wszystkim z cukrzycą typu 1, autoimmunologicznymi chorobami tarczycy, zespołem Sjögrena i innymi.

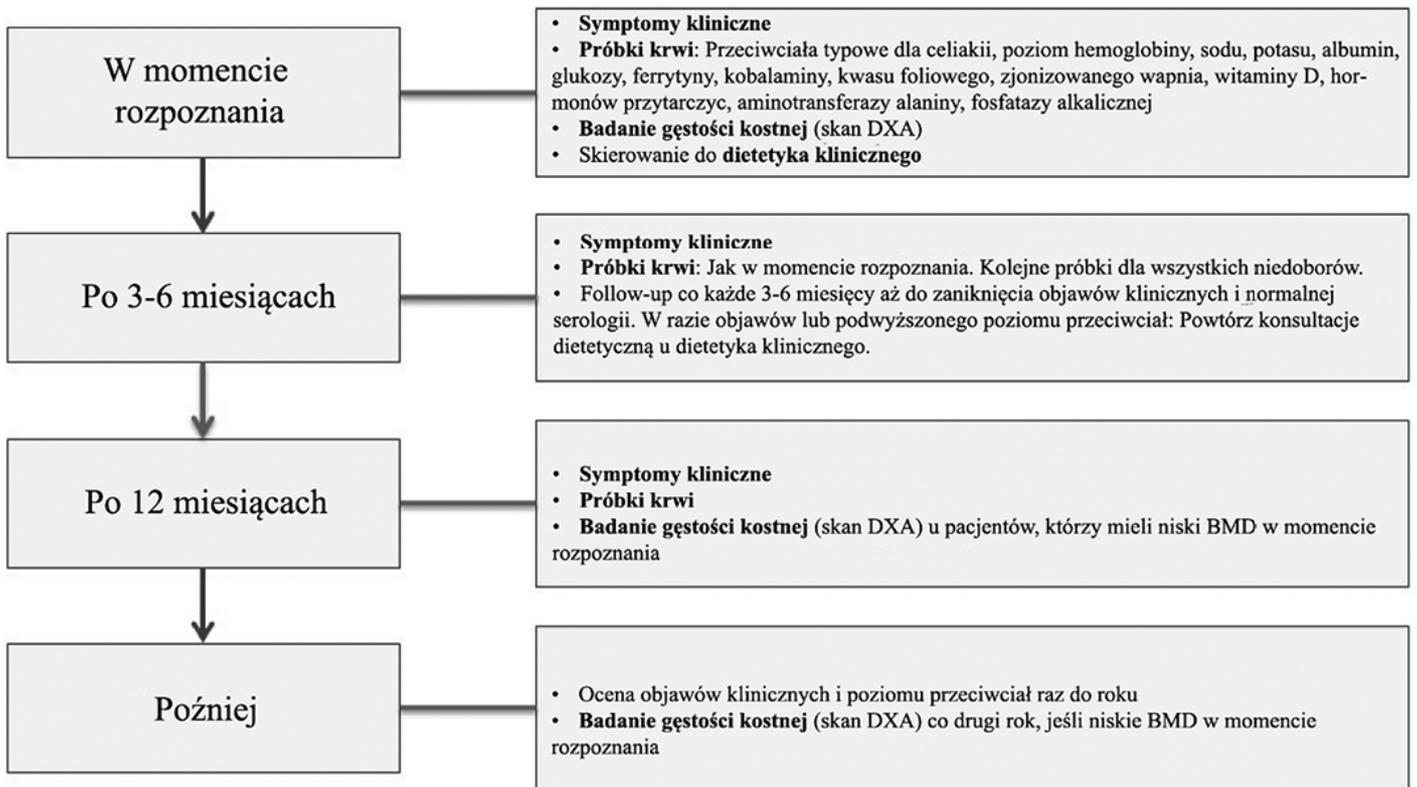
Diagnoza celiakii może być postawiona po stwierdzeniu obecności histopatologicznych zmian w biopsji dwunastnicy o kształcie przerostu krypt i zaniku kosmków, a także przy wystąpieniu remisji symptomów klinicznych i poprawie histologicznej podczas gdy pacjent pozostaje na diecie bezglutenowej (GFD). Celiakia charakteryzuje się obecnością bardzo czułych i specyficznych (czułość i specyficzność powyżej 90%) przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej (anty-TG2/tTG) oraz deaminowanemu peptydowi gliadyny (anty-DGP) i są one pomocne w ocenie klinicznej (3, 4).

Obecne wytyczne do diagnozowania celiakii wskazują, jako pierwszoplanowe badanie serologiczne określające typ przeciwciał, natomiast biopsję jako badania potwierdzające (3, 4).

Ze względu na subiektywność wyników biopsji, badanie histologiczne samo w sobie, bez badania serologicznego, nie zabezpiecza rozpoznania celiakii (5). Dodatkowo, w przypadku objawów nieklasycznych, obecność przeciwciał może być wykrywana pomimo braku zmian w analizowanych biopsjach, bądź poprzedzać takie zmiany w czasie. Oznaczenie specyficznych haplotypów w układzie HLA (human leukocyte antigen) DQ2 i rzadziej DQ8 stanowi pomoc jedynie w wykluczeniu celiakii i nie powinno być wykorzystywane jako badanie pierwszoplanowe (4). Pacjenci z nietypowymi objawami i nieścisłością pomiędzy badaniem serologicznym i histologicznym mogą stanowić wyzwanie diagnostyczne (4, 6).

Leczeniem dla celiakii jest dożonna dieta bezglutenowa, która u większości pacjentów prowadzi do spadku poziomów przeciwciał, normalizuje błonę śluzową jelita i wchłanianie. Przestrzeganie odpowiedniej diety wymaga najczęściej poradnictwa ze strony dietetyka klinicznego. Monitorowanie poziomu przeciwciał i markerów zaburzeń wchłaniania pozwala na wczesne leczenie powikłań choroby. Po podjęciu leczenia monitorowanie poziomów przeciwciał pozwala na kontrolowanie przestrzegania diety bezglutenowej.

RYC. 2 Follow-up w celiakii



Kto powinien być testowany w kierunku celiakii?

Wskazania bezwzględne:

- Objawy lub kliniczne znaleziska, które są zgodne z klasyczną celiakią (STOPIEŃ A)
- Niewytłumaczona niedokrwistość z powodu niedoboru żelaza (STOPIEŃ A)
- Opryszczkowe zapalenie skóry (STOPIEŃ B)
- Krewny pierwszego stopnia chorujący na celiakię (STOPIEŃ B)

Względne wskazania

- Cukrzyca typu 1
- Podniesiony poziom transaminaz bez znanej przyczyny
- Osteopenia/osteoporoza
- Zaburzenia autoimmunologiczne (np. sarkoidoza, zespół Sjögrena, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i choroba Addisona)
- Zespół Downa i zespół Turnera
- Zespół jelita drażliwego
- Zaburzenia neurologiczne (np. polineuropatia o nieznannej przyczynie i epilepsja)
- Niewytłumaczona niepłodność
- Krewny drugiego stopnia z celiakią
- Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
- Aftowe zapalenie jamy ustnej, oraz defekty szkliwa

(18-22)

Jak zdiagnozować celiakię?

- Pacjenci z silnym klinicznym podejrzeniem celiakii powinni mieć zbadany poziom przeciwciał oraz wykonaną biopsję dwunastnicy. Pacjenci z niskim klinicznym podejrzeniem mogą przejść tylko test na poziom przeciwciał (STOPIEŃ A)
- Pozytywny wynik testu na przeciwciała powinien być zawsze wsparty biopsją dwunastnicy (STOPIEŃ A)

- Antytransglutaminazy IgA (IgA anty-TG2) połączone ze zbadaniem całkowitego poziomu IgA w surowicy oraz przeciwciała przeciwko deamidowanej gliadynie w klasie IgG (IgG anty-DGP) są polecanym i pomiarami poziomów przeciwciał (STOPIEŃ A)
- Pomiar poziomu przeciwciał i biopsje dwunastnicy muszą zostać przeprowadzone przed wprowadzeniem diety bezglutenowej (STOPIEŃ B)
- Należy wykonać ≥ 4 biopsje z dwunastnicy i ≥ 1 biopsję z opuszki dwunastnicy (STOPIEŃ A)
- Absencja haplotypów HLA-DQ2 i HLA-DQ8 wyklucza celiakie z dużym prawdopodobieństwem (STOPIEŃ B)
- Endoskopia kapsułkowa może być użyta jako alternatywna metoda diagnostyki u pacjentów z klinicznie i serologicznie podejrzaną celiakią u których gastroscopia nie może być przeprowadzona (STOPIEŃ A) (17, 23-27)

Patofizjologia celiakii

Gluten jest określeniem na zbiór białek spichrzowych, bogatych w glutaminę i prolinę, które są zawarte w ziarnach zbóż takich jak pszenica, jęczmień oraz żyto. Ze względu na wysoką zawartość glutamin i prolin gluten jest odporny na trawienie w świetle układu pokarmowego. Nierozkładalne fragmenty glutenu, w tym peptydy gliadyny, prowadzą do zmiany przepuszczalności jelita, modyfikacji enzymatycznej, rozpoznania przez HLA oraz reakcji zapalnej w obrębie błony śluzowej jelita. Odpowiedź układu immunologicznego ma charakter zarówno swoisty, jak początkowo nieswoisty (35). Zaobserwowano, że przenikające przez błonę jelita fragmenty glutenu, jak i inne obce antygeny prowadzą do uwolnienia interleukiny 15 (IL-15) i stymulacji nieswoistej odpowiedzi immunologicznej (36). Potwierdza to istotną rolę IL-15 w uszkodzaniu błony śluzowej jelita przez gliadynę, czyli najistotniejszy z punktu widzenia rozwoju celiakii, składowy rodzaj peptydu glutenu (37). Po aktywacji odpowiedzi nieswoistej, peptydy gliadyny są deaminowane przez transglutaminazę tkankową (TG2) i następnie wiązane przez wariant DQ2 lub DQ8 receptora HLA, co aktywuje różne typy limfocytów T. Limfocyty T cytotoksyczne odpowiedzialne są za enteropatię jelitową, cechę charakterystyczną celiakii, natomiast limfocyty pomocnicze CD4+ stymulują odpowiedź humoralną zarówno przeciw deaminowanym obcym peptydom gliadyny, jak i własnej transglutaminazę tkankowej (37). Część tych, wywodzących się z obrębu jelita, limfocytów CD4+ jest znajdowana u pacjentów z celiakią w tkankach pozajelitowych, co może wyjaśniać patogenezę zespołów objawów pozajelitowych w tym przede wszystkim dermatitis herpetiformis (choroba Dühringa), a także zaburzeń płodności i chorób neurologicznych (37-39). Obok, podłoża autoimmunologicznego, za manifestacje pozajelitowe celiakii odpowiada upośledzenie wchłaniania w obrębie jelita oraz przewlekły stan zapalny. Wskazuje się ponadto, że spożywanie glutenu prowadzi do zaburzenia składu flory jelitowej (dysbiozy). Może to mieć związek z rozwojem celiakii, a wprowadzenie diety bezglutenowej może zmienić skład flory bezpowrotnie, co nie pozostaje bez wpływu na organizm (40). Różnorodność efektów wywoływanych przez reakcję na spożywany gluten znajduje odzwierciedlenie w szerokim zakresie objawów i chorób współtowarzyszących związanych z celiakią.

Niejednorodny obraz kliniczny chorego na celiakię

Charakterystyczną cechą populacji chorych na celiakię jest, że klasyczny obraz celiakii, z typowymi objawami ze strony układu pokarmowego, nie jest dominującym. Podobnie jest z przeświadczeniem, że jest to choroba typowa dla dzieci (41-43).

Celiakia jest chorobą, która może wywoływać szereg różnego typu objawów w każdym wieku. Objawy u pacjentów z celiakią można podzielić na typowe, bezpośrednio związane z upośledzeniem funkcji jelit (przewlekła biegunka, wzdęcia, bóle brzucha, przewlekłe zaparcia, utrata wagi) oraz na pozajelitowe, które mogą być wtórne do zaburzeń wchłaniania (anemia, osteoporoza) lub zupełnie niezależne takie jak zapalenia stawów, wątroby, trzustki, zaburzenia płodności, czy neuropatie obwodowe. Choroba Dühringa może być rozpatrywana jako skórna manifestacja celiakii, charakteryzująca się depozytami przeciwciał IgA (anty-TG2) w związku z reakcją na gluten, jednak bez obligatoryjnego zaniku kosmków błony śluzowej jelita. Tabela 1 ilustruje zestawienie różnych wzorców objawów jelitowych, zaburzeń wchłaniania oraz pozajelitowych charakteryzujących pacjentów dziecięcych, dorosłych lub występujących niezależnie od wieku.

TABELA 1 Objawy celiakii u dzieci i osób dorosłych

Dzieci	Dorośli
<ul style="list-style-type: none"> niskorosłość zaburzenia dojrzewania anoreksja upośledzenie prawidłowego wzrostu 	<ul style="list-style-type: none"> utrata wagi biegunki
<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe biegunki bóle brzucha zaparcia 	<ul style="list-style-type: none"> niedokrwistość osteomalacja osteoporoza
<ul style="list-style-type: none"> krzywica niedokrwistość 	<ul style="list-style-type: none"> choroba Düringa
<ul style="list-style-type: none"> inne zaburzenia autoimmunologiczne 	<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia neurologiczne: ataksja, obwodowa neuropatia, zaburzenia poznawcze
	<ul style="list-style-type: none"> nowotwory chłoniaki nieziarnicze rak gruczołowy jelita cienkiego
<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu I zespół Sjögrena toczeń rumieniowaty układowy choroba Addisona opóźnienie miesiączkowania 	

TABELA 2 Rekomendacje kliniczne z poziomem dowodowym (EL) i stopniem rekomendacji (RG) (28-34)

Rekomendacje kliniczne	EL	RG
Pacjenci z objawami lub z wynikami klinicznymi zgodnymi z klasyczną formą celiakii powinni być objęci badaniami przesiewowymi w kierunku celiakii	1b	A
Krewni pierwszego stopnia chorych na celiakię powinni być objęci badaniami przesiewowymi w kierunku celiakii	2b	B
Pacjenci z herpetycznym zapaleniem skóry powinni być objęci badaniami przesiewowymi w kierunku celiakii	2b	B
Pacjenci z niewyjaśnioną anemią z niedoboru żelaza powinni być objęci badaniami przesiewowymi w kierunku celiakii	1b	A
Należy wykonać ≥ 4 biopsje z dwunastnicy i ≥ 1 biopsję z opuszki dwunastnicy	1b	A
Połączenie IgA anty-TG2 oraz IgG anty-DGP zapewnia wysoką czułość i specyficzność u pacjentów z oraz bez niedoboru IgA	1b	A
Absencja haplotypów HLA-DQ2 i HLA-DQ8 wyklucza celiakię (ujemna wartość predykcyjna bliska 100%)	2b	B
Typowanie HLA może zostać użyte do wykluczenia celiakii u pacjentów z rozbieżnością między wynikami serologicznymi i histologicznymi lub u pacjentów będących na diecie bezglutenowej przed	3b	B

oceną diagnostyczną		
Endoskopia kapsułkowa może być użyta jako alternatywna metoda diagnostyki u pacjentów z klinicznie i serologicznie podejrzaną celiakią u których gastroscopia nie może być przeprowadzona	1a	A
U pacjentów będących na diecie bezglutenowej, ujemne wyniki serologiczne i histologiczne nie mogą być wiarygodnie użyte do wykluczenia celiakii	2b	B
Leczeniem celiakii jest dożgonna dieta bezglutenowa	1b	A
Wszystkim pacjentom z potwierdzoną celiakią powinno zaoferować się poradnictwo dietetyczne przez dietetyka klinicznego	5	D
Poziomy witamin i minerałów w osoczu krwi powinny być mierzone a braki uzupełnione	2b	B
Ocena diety bezglutenowej powinna opierać się na wywiadzie i na pomiarach poziomów IgA anty-TG2	2a	B
Follow-up pacjentów z celiakią powinien obejmować również biochemiczną kontrolę niedoborów witamin i minerałów	4	C
Pacjenci ze zdiagnozowaną klasyczną formą celiakii powinni przejść badania gęstości mineralnej kości (DXA scan) w momencie diagnozy	2b	B
Leczeniem obniżonej gęstości kości w celiakii jest przede wszystkim dieta bezglutenowa	2b	B
Pacjent z podejrzeniem nawracającej celiakii powinien przejść biopsję wątroby z oceną histologiczną i immunohistochemiczną	1b	A
Nawrotowa celiakia typu 1. Może być leczona lekami immunosupresyjnymi (np. sterydami, budesonidem, tiopurynami, cyclosporyną i infliximabem)	4	C
Jeżeli u pacjentów z nawrotową celiakią podejrzewa się zależnego od enteropatii chłoniaka T-komórkowego (EATL), poleca się wykonanie skanu 18F-FDG PET	2b	B
U pacjentów z nierozstrzygniętą nawrotową postacią celiakii można przeprowadzić kapsułkową endoskopię	4	C

W badaniach populacyjnych ujawniany jest znaczny odsetek chorych bezobjawowych lub z objawami subklinicznymi (zmęczenie, drażliwość), którzy podczas rutynowych wizyt lekarskich nie mają rozpoznawanej poprawnie celiakii. To właśnie ze względu na fakt, że tylko mniejszość pacjentów jest poprawnie diagnozowana klinicznie ze względu na typowe objawy, epidemiologię celiakii nazywa się „górną lodową” ponieważ większość chorych w populacjach nie jest diagnozowanych.

Najistotniejsze objawy pozajelitowe w celiakii:

Niedokrwistość. Jest drugi najczęstszy (po bieguncie) objaw celiakii u osób dorosłych, występujący u około 15% chorych (44). U dzieci natomiast jest to jedynie około 3%, a dominują nawracające bóle brzucha i zaburzenia wzrostu (45). U podstaw niedokrwistości w celiakii leży niedobór żelaza poprzedzający niedobór kwasu foliowego oraz witaminy B12.

Amerykańskie i brytyjskie wytyczne dla gastroenterologów zalecają, aby wszyscy pacjenci z niedokrwistością z powodu niedoboru żelaza byli badani pod kątek celiakii (4, 46).

Osteopenia i osteoporoza. Są to powszechne objawy zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych, wyjąwszy osoby będące od dziecka na diecie bezglutenowej (47). Zmniejszenie gęstości kości może mieć w celiakii wielorakie podłoże: upośledzenie wchłanianie wapnia i witaminy D w połączeniu z wtórnym hiperparatyreoidyzmem, zwiększenie stężenia krążących cytokin z powodu przewlekłego stanu zapalnego lub podłoże autoimmunologiczne (48, 49).

Manifestacje skórne. Jedną z pierwszych dobrze opisanych manifestacji pozajelitowych celiakii była choroba Düringa (dermatitis herpetiformis). Jej podłożem jest reakcja krzyżowa przeciwciał IgA przeciw TG2 z transglutaminazą 3 (TG3), które to przeciwciała tworzą złogi w skórze (50). Pomimo tego, że zdecydowana większość chorych na celiakię wytwarza przeciwciała IgA anty-TG2, tylko u niewielkiej części rozwija się postać skórna, a przyczyna tego zjawiska nie jest jeszcze do wyjaśnienia. Charakterystycznym objawem choroby Düringa są grudki lub rumienie pojawiające się symetrycznie głównie na skórze łokci, kolan, okolicy krzyżowej oraz pośladkach. Zmiany te pod ustępują po wdrożeniu diety bezglutenowej i leczenia farmakologicznego: sulfonamidy, dapsone (51).

Wykazano również, że pacjenci chorzy na celiakię mają zwiększone ryzyko rozwinięcia łuszczycowego zapalenia skóry, a dieta bezglutenowa łagodzi w takich przypadkach również objawy łuszczycy (52).

Oprócz zaburzeń autoimmunizacyjnych, również niedobory składników odżywczych mogą przekładać się na ogólny zły stan skóry i włosów chorego na celiakię. Alergologom zmiany skórne wywołane celiakią mogą nastręczać trudności diagnostyczne w różnicowaniu z atopowym zapaleniem skóry.

Objawy neurologiczne lub behawioralne. U chorych na celiakię może wystąpić szereg zaburzeń neurologicznych i są to najczęściej ataksja glutenezależna oraz neuropatie obwodowe. Podłoże ataksji gluteonozależnej jest autoimmunologiczne. Obserwuje się reakcję krzyżową pomiędzy przeciwciałami anty-gliadynowymi, a komórkami Purkiniego (53). Ponadto w mózgu odkładane są złogi przeciwciał anty-TG2 oraz obserwuje się przeciwciała przeciw TG6, odmianie enzymu typowej dla mózgu (53, 54).

Chorzy na celiakię mogą cierpieć również na depresję, stany lękowe, ograniczenie uwagi lub zespoły nadaktywności (55).

Zaburzenia endokrynne o podłożu autoimmunizacyjnym. Cukrzyca typu I (T1D), choroby tarczycy (choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa) oraz choroba Addisona są to częste choroby współistniejące w celiakii. Łączy je tło autoimmunologiczne i zapalne. Celiakię stwierdza się u 2% do 11% chorych na T1D (ryzyko jest większe u małych dzieci i rośnie wraz z czasem T1D), u 2% do 7% chorych na autoimmunologiczne choroby tarczycy oraz u 5 do 12% chorych na chorobę Addisona (56, 57). Chorzy na te choroby są postrzegani jako grupa ryzyka w celiakii.

Choroby wątroby. Zapalenie wątroby jest częste u chorych na celiakię, jednak kliniczne często pozostaje rozpoznane lub powiązane z innym zaburzeniem. Nieprawidłową funkcję wątroby obserwuje się nawet u połowy pacjentów z celiakią (58). Dodatkowo chorzy na celiakie mają zwiększone ryzyko wystąpienia chorób wątroby o podłożu autoimmunizacyjnym, takich jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa wątroby oraz pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (59).

Choroby trzustki. U chorych na celiakie stwierdza się nawrotowe, ostre zapalenie trzustki, jak również przewlekłe zapalenie nerek oraz zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki (60). W przypadku zapalenia trzustki pacjenci odpowiadają na dietę bezglutenową, natomiast zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki wiązana jest celiakią oporną (61).

Zmiany w jamie ustnej. Charakterystyczne dla celiakii są uporczywe afty w jamie ustnej, najczęściej związane z aktywną celiakią i ulegające poprawie na diecie bezglutenowej. Mogą wystąpić również zazwyczaj

symetryczne ubytki szkliwa na stałych zębach, najczęściej przed 7 rokiem życia. Etiologia tych zmian związana jest prawdopodobnie z niedoborami składników mineralnych oraz stanem zapalnym (62).

Choroby płuc. Choroby płuc nie są typowe w celiakii i mają podłoże głównie infekcyjne. Unikalny dla celiakii jest zespół Lane-Hamiltona, charakteryzujący się hemosyderozą płucną, dusznościami i krwiopluciem. Zespół ma niską częstość występowania, jest typowy dla dzieci, rzadki u osób dorosłych i prawdopodobnie związany z reakcją krzyżową przeciwciał anti-TG2 z antygenami w obrębie pęcherzyków płucnych (63, 64).

Zaburzenia płodności. Badania pokazują, że celiakia może wyptywać na ryzyko poronienia w czasie ciąży oraz regulację cyklu menstruacyjnego kobiet. Związek celiakii ze zmniejszoną szansą na sukces położniczy jest nie w pełni zbadany i prawdopodobnie wynika zarówno z niedoborów składników odżywczych, jak może mieć podłoże autoimmunologiczne (38, 65).

Układowe choroby tkanki łącznej. Spośród układowych choroba tkanki łącznej największą częstość celiakii obserwuje się u chorych z zespołem Sjögrena (4,5%-15%) Wprowadzenie diety bezglutenowej nie leczy objawów zespołu Sjögrena, który wymaga w takich wypadkach oddzielnego leczenia. W przypadku tocznia rumieniowatego układowego (TRU) pacjenci chorzy na celiakię mają trzykrotnie większe ryzyko zachorowania na TRU. Obie choroby wykazują podobne cechy, takie jak obecność przeciwciał IgA anti-TG2, przeciwciał anti-dsDNA, przeciwciał przeciwwądrowych oraz występowanie na leukocytach antygenów zgodności tkankowej HLA-B8 i HLA-DR3. W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów nie wykazano związku z celiakią, natomiast taką zależność wykazano dla młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), gdzie częstość celiakii to 2,5-7%. Dodatkowo zaobserwowano, że krewni pierwszego stopnia chorych na celiakię mają większe ryzyko rozwoju MIZS (57).

Chłoniak z limfocytów T w odpornej celiakii. Postać celiakii odpornej na leczenie jest związane z ryzykiem rozwoju związanego z enteropatią chłoniaka z limfocytów T, co wpływa na zwiększoną śmiertelnością chorych na celiakię (66). Nieprzestrzeganie diety bezglutenowej, homozygotyczny układ HLA-DQ2 i późne rozpoznanie celiakii są czynnikami ryzyka rozwoju nowotworu. Jedynym sposobem na uniknięcie rozwoju chłoniaka jest restrykcyjne przestrzeganie diety bezglutenowej.

Nawrotowa celiakia:

- Kiedy podejrzewana jest nawrotowa celiakia, pacjentom powinno zaoferować się powtórny endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego połączoną z biopsją dwunastnicy dla nowej oceny histologicznej i immunohistochemicznej. (STOPIEŃ A)
- Nawrotowa celiakia, typ I może być leczona za pomocą kortykosteroidów, budezonidu, mesalminy, tiopuryn, cyklosporyny lub infliximabu (STOPIEŃ C)
- U pacjentów z nierozstrzygniętą nawrotową postacią celiakii można przeprowadzić kapsułkową endoskopię (STOPIEŃ C)

Follow-up pacjentów z celiakią

- Przestrzeganie diety bezglutenowej powinno być monitorowane poprzez pomiar poziomu przeciwciał i wywiad dotyczący diety pacjenta (1, 12-15)
- Follow-up pacjentów z celiakią powinien obejmować również biochemiczną kontrolę niedoborów witamin i minerałów
- Główną przyczyną uporczywie podniesionego poziomu transglutaminaz u pacjentów z celiakią jest niekonsekwencja w przestrzeganiu diety
- Pacjenci z nowo zdiagnozowaną celiakią powinni przejść badania gęstości mineralnej kości (DXA scan) (16, 17).

Leczenie celiakii

- Leczeniem jest dożonna dieta bezglutenowa (STOPIEŃ A)
- Wszystkim pacjentom z potwierdzoną celiakią powinno zaoferować się poradnictwo dietetyczne przez klinicznego dietetyka (STOPIEŃ B)
- Owies jest tolerowany przez większość pacjentów z celiakią (STOPIEŃ B)
- Produkty owsiane mogą być zanieczyszczone pszenicą, dlatego rekomendowany jest czysty owies (STOPIEŃ B)
- Poziomy witamin i minerałów w osoczu krwi powinny być mierzone a braki uzupełnione aż do ich znormalizowania (STOPIEŃ B)

Podsumowanie

Powyższe zestawienie prezentuje szeroki zakres objawów oraz chorób współistniejących z celiakią, a obecnie prowadzone badania wydłużają tę listę o takie zaburzenia jak: zapalenia stawów, kardiomiopatia rozstrzeniowa, schizofrenia, autyzm, sarkoidoza, czy małopłytkowość samoistna (57). Przekłada się na różnorodność dyscyplin lekarskich, z którymi mogą zetknąć się chorzy z nierozpoznaną celiakią. Jest to szczególnie istotne w przypadku osób dorosłych, u których dominują objawy nieklasyczne i nie zawsze obserwuje się zmiany w błonie śluzowej jelita.

Obecnie najszybciej zwiększająca się liczba rozpoznanych celiakii, obok pacjentów pediatrycznych, ma miejsce w grupie kobiet po 30-40 roku życia z objawami osteoporozy i anemii o nieznannej etiologii.

Postępujące wraz z wiekiem zmiany w funkcjonowaniu układu immunologicznego sprzyjają ujawnianiu się objawów celiakii u osób starszych. Alergołodzy mogą mieć styczność z celiakią w szeregu przypadków, takich jak diagnozowanie alergii na mąkę, różnicowania atopowego zapalenia skóry, bądź przyczyn duszności.



Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2016.7.16
Zaakceptowano do druku 2016.7.18

Wkład pracy: według kolejności autorów.
Konflikt interesów nie występuje.

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoczonymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Korespondencja:
Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński
Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
UM w Lublinie
ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin
Tel. +48 81448 6420; 533 75 44 55; Fax. +48 81448 6421
E-mail: ewelina.grywalska@gmail.com

Zamknij

Drukuj