

CELIAKIE V AMBULANTNÍ PRAXI

doc. MUDr. Pavel Kohout, Ph.D.

II. interní klinika Fakultní Thomayerova nemocnice Praha

Celiakie je autoimunitní onemocnění, které je u postiženého jedince přítomností lepku v potravě a vede k poškození tenkého střeva s následnou malabsorpcí. Prevalence celiakie je v České republice 1:200–250. Neléčená celiakie může vést ke komplikacím, jako je například anémie, osteoporóza s možností vzniku zlomenin, vyšší frekvence infekčních či nádorových onemocnění.

Diagnóza celiakie je snadná, pokud se na ni pomýšlí. Spočívá ve vyšetření sérologických markerů celiakie (ke screeningu je užíváno vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze) a odběru biotického vzorku sliznice tenkého střeva (distálního duodena či proximálního ilea).

Léčba celiakie spočívá v bezlepkové dietě, kterou je nutné při správném stanovení diagnózy dodržovat trvale, bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost klinických příznaků.

Klíčová slova: celiakie, diagnostika, protilátky, tkáňová transglutamináza, gliadin, endomyzium, lepek, histologie, gastroscopie, enteroscopie, enterobiopická kapsle, bezlepková dieta.

Med. Pro Praxi 2007; 6: 250–252

Úvod

Celiakie je onemocnění, jehož historie se dá vysledovat až do antických dob či Egypta. Poprvé byla popsána na konci 19. století Samuelem Gee a její podstata pochopena až v polovině 20. století – po 2. světové válce. Tehdy bylo zjištěno, že lepek obsažený v obilí poškozuje sliznici tenkého střeva. Obraz celiakie na tenkém střevě byl popsán po odběru střeva pomocí enterobiopické kapsle zkonstruované Crosbym o několik roků později. Prevalence celiakie je v Evropě i v naší republice 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 oligosymptomatické či latentní formy celiakie je ještě složitější.

V ambulantní praxi jsou dalšími problémy přechod pacientů od pediatra či pediatrického gastroenterologa ke gastroenterologovi pro dospělou populaci, dále nepřítomnost standardů pro léčbu a dispenzarizaci pacientů s celiakií a stále nedostatečná informovanost o nutnosti celoživotně dodržovat bezlepkovou dietu.

Definice

Celiakie je trvalá nesnášenlivost lepku obsaženého v obilí, která se projevuje u vnímavých osob typickým poškozením sliznice tenkého střeva. Tato dispozice je geneticky podmíněná, vrozená a záleží na možnosti vzniku autoimunitní reakce proti enterocytům tenkého střeva, zpočátku především proximálního jejunu a duodena. Jedná se o autoimunitní chorobu s typickými projevy.

Patogeneze

Podkladem autoimunitních chorob je vznik reakce (ať už zprostředkované humorální nebo buněčnou imunitou), při které dochází k napadení

struktur vlastního těla a k jejich různě závažnému poškození.

Tato onemocnění mají genetický podklad, který předurčuje možnost vzniku autoimunitní 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 zde výše popsaná reakce imunitního systému.

V případě celiakie je takovým spouštěčem lepek obsažený v některých obilovinách a výrobcích, které jej 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). Zdá se, že vyšlechtěné odrůdy obilovin – polyploidní odrůdy pšenice – obsahují bílkoviny, ve kterých jsou obsaženy ve větší míře „toxické peptidy“, které jsou rezistentní k natrávení a vyvolávají autoimunitní reakci.

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).

Poškození sliznice jejunu může mít různý rozsah, a to od minimálního poškození sliznice (změny na úrovni kartáčového lemu enterocytů) až k totální atrofii klků, hypertrofii Lieberkühnových krypt a infiltraci submukózy lymfocyty. Všechny tyto histologické změny mohou při dodržování bezlepkové diety regresovat (v závislosti na stupni poškození však regrese trvá různou dobu (měsíce – roky)).

Diagnostika

Vzhledem k tomu, že celiakie není tak vzácná choroba (prevalence se v České republice odhaduje na 1:200–250, to znamená, že touto chorobou trpí okolo 40–50 tisíc osob, ze kterých je sledována v současné době pouze asi desetina), je nutné najít způsob, jakým nalézt pacienty s atypickou či asymptomatickou celiakií.

Klasický obraz celiakie (průjemy, steatorea, bolesti břicha a hubnutí v dospělosti, případně nafouklé břicho, neprospívání včetně zástavy růstu u dětí) je v porovnání s atypickými formami výrazně vzácnější, nicméně i choroba s typickými projevy zůstává velmi často skryta pod diagnózami dráždivý tračník, chronická pankreatitida apod.

Atypické projevy celiakie jsou ještě náročnější pro včasnou diagnostiku, i když některé projevy jsou poučeným gastroenterologům natolik známé, že jsou pro celiakii vlastně typické. Jedná se například o sideropenickou anémii či sideropenii jinak nevysvětlenou, bolesti břicha, nadýmání či častější stolice jinak nevysvětlené, častější „banální“ infekce, stejně jako nevysvětlenou osteoporózu, zvýšení transamináz, únavový syndrom, deprese, neplodnost, aftózní stomatitidu apod. Podezření na celiakii vzrůstá, pokud pacient zároveň trpí jinou autoimunitní chorobou (například diabetes mellitus I. typu, autoimunitní tyreoiditida, IgA Bergerova neuropatie) nebo genetickou vadou (např. Downův syndrom), případně trpěl-li celiakií některý z jeho příbuzných.

V ambulantní praxi je nutné jak lékařům, tak pacientům opakovaně vysvětlovat, že pokud je jednou správně postavena diagnóza celiakie (ať v dětském věku či později), neznamená nepřítomnost problémů při uvolnění diety zpochybnění této diagnózy, ale pouze vymizení typických příznaků. Riziko komplikací celiakie je pochopitelně stejné jako u pacientů symptomatických.

Tabulka 1. Diagnostika celiakie

Klinický obraz	klasický – typické příznaky
	atypické příznaky
	chybějící příznaky
Sérologické markery	protilátky ke tkáňové transglutamináze (At-TGA IgA, IgG)
	protilátky proti endomysiu (EMA IgA, IgG)
	protilátky proti gliadinu (AGA IgA, IgG)
Biopsie střevní sliznice	enterobiopsie Crosbyho či Carreyovou kapslí
	biopsie kleštěmi, distální duodenum či proximální jejunum při gastroskopii, případně při enteroskopii

Postup při diagnostice celiakie je uveden v tabulce 1, podezření na celiakii lze vyjádřit podle typických nebo podezřelých příznaků, u silentní celiakie též podle přítomnosti přidružených autoimunitních chorob nebo přítomnosti celiakie v příbuzenstvu.

Při podezření na celiakii provedeme odběr krve, ve kterém zjišťujeme pozitivitu některých ze sérologických markerů, v současné době je doporučen odběr protilátek proti tkáňové transglutamináze – ve screeningu v řadě IgA, při podezření na přidružený deficit IgA odebíráme protilátky též v řadě IgG. Protilátky proti endomysiu jsou zlatým standardem, protilátky proti gliadinu jsou velmi citlivé – senzitivní, nicméně specifita je poměrně nízká. Senzitivita a specifita je uvedena v tabulce 2. Formy celiakie jsou uvedeny v tabulce 3.

Při pozitivitě těchto sérologických markerů je nutné potvrdit diagnózu odběrem biopsie tenkého střeva. U dětí je většinou prováděn odběr pomocí enterobiopsické kapsle, u dospělých je preferováno endoskopické vyšetření. Vyšetření enterobiopsickou kapslí u dětí je preferováno vzhledem k tomu, že při něm na rozdíl od endoskopického vyšetření není nutná celková anestezie. U dospělých je výhodnější vyšetření endoskopické, vyšetření enterobiopsickou kapslí je prováděno výjimečně. Endoskopické vyšetření je důležité i z důvodu možnosti provedení diferenciální diagnostiky postižení duodena či jejuna. Odběr biopsického vzorku by měl být proveden v každém případě pod Vaterskou papilou, z distálního duodena nebo z proximálního jejuna. To je oblast, kterou je možné dosáhnout při gastroskopii. Enteroskopie je používána při podezření na komplikaci či při rozhodnutí o odběru histologického vzorku z jejuna. Umožňuje (podle anatomických poměrů a zručnosti endoskopisty) vyšetřit kolem 40–150 cm jejuna. Při pátrání po komplikacích celiakie je možné použít buď double-balloon enteroskopii nebo kapslovou endoskopii.

Při diagnostice celiakie je rozhodující histologický obraz vyšetřené sliznice tenkého střeva, který

Tabulka 2. Sérologické markery celiakie – senzitivita a specifita

Test	Senzit	Specif	PPH	NPH
AGA IgG	57–100	42–98	20–95	41–88
AGA IgA	53–100	65–100	28–100	65–100
AEA IgA	75–98	96–100	98–100	80–95
AtTGA IgA	98	98	60–75	95–100

Vysvětlivky: AGA – antigliadinové protilátky, AEA – protilátky proti endomysiu, AtTGA – protilátky ke tkáňové transglutamináze, PPH – pozitivní prediktivní hodnota, NPH – negativní prediktivní hodnota

Tabulka 3. Formy celiakie

Forma	Klinický obraz	Biopsie	Sérologické markery
Symptomatická	typický či atypický	pozitivní	pozitivní
Symptomatická (silentní)	chybí	pozitivní	pozitivní
Latentní	chybí	negativní	pozitivní
Potencionální	chybí	negativní	negativní

je hodnocen podle Marsha (viz příslušná literatura). Imunohistochemické vyšetření má v diagnostice celiakie pomocný charakter, může pomoci zjistit enzymové deficity sliznice tenkého střeva (deficit disacharidáz – především laktázy), případně komplikace celiakie.

Léčba

Léčba celiakie je velmi jednoduchá, přesto compliance pacientů k bezlepkové dietě klesá při nedostatku informací či při připuštění jakéhokoliv zpochybnění nutnosti přísného vyloučení lepku z potravy. Rizikovým obdobím je puberta, v průběhu které dochází k vymizení příznaků při porušování diety, nejrizikovějším obdobím je chvíle přechodu od pediatra (či lépe od gastroenterologa pro dětskou populaci) k praktickému lékaři či ke gastroenterologii pro populaci dospělou. Pokud pacient nemá problémy, je velmi často diagnóza celiakie zpochybněna, příjem lepku ve stravě je povolen („pokud vám nedělá problémy, nemůže to být celiakie...“) a pacient je ztracen z evidence či dispenzarizace. Následné problémy (časté infekční choroby, sideropenická anémie, infertilita, fraktury) jsou řešeny patřičnými odborníky a souvislost s možnými projevy celiakie je opomenuta.

Předpoklad dietního faktoru, který vyvolává celiakii, byl vysloven již při pojmenování této choroby na konci 19. století (Samuel Gee, 1888, „If the disease could be cured, this should be by diet.“). Pokusy s ovocnou dietou vykazovaly zlepšení průběhu choroby při vyloučení obilnin ze stravy. Definitivně se však o alfa-gliadinu jako spouštěči autoimunitní reakce proti enterocytům vlastního tenkého střeva rozhodlo až ve druhé polovině 20. století.

Léčba celiakie spočívá v nutnosti změn dietních návyků, ve vyloučení potravin, které obsahují lepek. Jedná se především o výrobky z následujících obilnin – pšenice, žito, ječmen, ve většině zemí (včetně České republiky) nejsou povoleny ani ovesné výrobky. U správně motivovaných pacientů nebývá pro-

blém po určité etapě tuto restriktii zvládnout. Větším problémem jsou potraviny, které obsahují skrytý lepek – například uzeniny, masové a jiné konzervy, bonbóny s náplněmi apod., případně ty, které jsou lepkem kontaminovány (při nedodržování správné praxe při výrobě bezlepkových potravin).

Pokud je bezlepková dieta dobře dodržována, dochází v průběhu různě dlouhé doby k vymizení příznaků a obnově struktury sliznice tenkého střeva. Délka reparace závisí především na stupni atrofie střevní sliznice (nejhůře se reparuje sliznice tenkého střeva, která vykazuje totální atrofii klků – Marsh IIIc) a důslednosti při dodržování bezlepkové diety. I řídká porušení diety (například 1x za 14 dní) mohou vést k přetrvávajícímu poškození sliznice tenkého střeva včetně rizika komplikací.

Při nekomplikovaném průběhu většinou bezlepková dieta stačí normalizovat stav pacienta, při karencích minerálů, vitaminů či stopových prvků je nutné přidat je buď v dietě nebo jako suplementa enterálně nebo parenterálně. Při těžkém průběhu celiakie se selháním střeva je nutné podat enterální nebo parenterální výživu.

Problémem bezlepkové diety je i její předčasné nasazení před dokončením diagnostiky celiakie. Pacientovi, u kterého je vysloveno podezření na celiakii, je často doporučena bezlepková dieta již prvním lékařem. K odborníkovi je poslán mnohem později, pokud vůbec. Sliznice tenkého střeva u dobře léčených pacientů s celiakií se však od střevní sliznice zdravé populace neliší vůbec. Zjistit diagnózu je nemožné, sérologické markery bývají při dobře dodržované dietě negativní, stejně tak může dojít k plné regresi nálezu na střevní sliznici.

Dalším problémem je možná chybějící přítomnost jakýchkoliv příznaků při porušení bezlepkové diety, velmi často tyto příznaky mohou chybět i u pacientů s totální atrofií klků tenkého střeva.

Při správném dodržování bezlepkové diety dojde k normalizaci sérových markerů celiakie (protilátky proti tkáňové transglutamináze, protilátky

proti endomysiu i protilátky proti gliadinu), proto po správně provedené diagnostice je možné sledovat compliance pomocí sérologických markerů – velmi citlivé jsou protilátky proti gliadinu.

Dieta

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 možnosti jsou veškeré luštěniny – sója, hrách, čočka, fazole, zelenina (brambory, cukety, rajčata, okurky) a ovoce. Maso je též přirozeně bezlepková potravina, záleží ale na způsobu přípravy. Mléko a mléčné výrobky nejsou pro střeva postižené celiakií škodlivé, problém je to, že při atrofii tenkého střeva vyššího stupně neobsahují enterocyty enzym

laktázu, která štěpí laktózu a tudíž pacienti mléko nesnášejí. Po nastavení bezlepkové diety a obnově slizniční architektury mohou někteří pacienti mléko a mléčné výrobky opět snášet, nejhůře 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 nasogastrickou či nasojejunální sondou, případně při selhání střeva podat parenterální výživu.

Problematika bezlepkové diety může spočívat v konzumaci potravin s obsahem lepku, který není na obalu uveden (toto by měla změnit nová legislativa v roce 2007, podle které je nutné uvádět všechny příměsi a lepek jako jednu z těch důležitých, dále původ škrobů, které jsou používány – to znamená jas-

ně 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, ve kterých se příměs lepku neočekává. Důležitá je i správná výrobní praxe, která by měla zamezit tzv. křížení provozů, např. v mlýnech.

Naopak otázka přídatných látek (označených E a troj- či čtyřmístným kódem) se zdá být spíše okrajová, lepek sám o sobě nemusí být uváděn jako příměs, navíc nemá ani kód E, v přídatných 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 karamellem, doslazované či dochucované, ať již desertní 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.

Doporučený postup pro praktické lékaře

- Typické příznaky celiakie jsou průjem, steatorea, případně větší objem stolice, nadýmání, břišní dyskomfort, hubnutí. Typický obraz celiakie je u cca 1/10 pacientů.
- Atypické příznaky zahrnují nevysvětlitelnou sideropenickou anémii či sideropenii, hypalbuminémii, osteopenii, častější výskyt infekčních onemocnění, infertilitu či porod menších plodů, menší vzrůst, zvýšenou hladinu transamináz a další.
- Celiakie se druzí s dalšími autoimunitními onemocněními – například s diabetes mellitus I. typu, autoimunitní (Hashimotovou) tyreoiditidou, selektivním deficitem IgA, IgA (Bergerovou) neuropatií, případně s jinými onemocněními – např. Downovým syndromem. Vyšší prevalence je u příbuzných pacientů s celiakií.
- U těchto pacientů je nutné pátrat po diagnóze celiakie aktivně.
- Celiakii v dospělosti nemizí, je to doživotní onemocnění, pokud byla správně diagnostikována v dětství, nepřítomnost příznaků v dospělosti neznamená vyléčení.
- Při podezření na celiakii je nutné provést odběr sérologických markerů před nastavením bezlepkové diety. Odebírají se protilátky proti tkáňové transglutamináze v řadě IgA, v případě podezření na deficit IgA i v řadě IgG, případně protilátky proti endomysiu. Protilátky proti gliadinu jsou senzitivní, ale málo specifické pro diagnózu celiakie.
- Diagnózu celiakie je nutné potvrdit biopsií distálního duodena či proximálního ilea při endoskopickém vyšetření (gastroskopie), histologický obraz je dostatečný k diagnóze celiakie. Imunohistochemické vyšetření je doplňující, případně je vhodné při diagnostice možných komplikací.
- Jedinou léčbou je trvalá a správně dodržovaná bezlepková dieta.

doc. MUDr. Pavel Kohout, Ph.D.
II. interní klinika a Centrum výživy,
Fakultní Thomayerova nemocnice
Václavská 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. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue and Refractory Sprue in Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases, 8th Edition Elsevier, Philadelphia, 2006.
3. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. Gastroenterology 2005; 128: Suppl 1: S68–S73.
4. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology 2001; 120: 636–651.
5. Frič P. Céliakální sprue – aktuální přehled. Vnitř Lék 2003; 49: 465–473.
6. Frič P. Komplikace celiakální sprue. Čes a Slov Gastroent Hepatol 2001; 55: 26–30.
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. Gastroenterologia. Bratislava: Veda 2006.
9. Kohout P, Pavlíčková J. Celiakie – bezlepková dieta. Praha: Maxdorf 2006.
10. Mařatka Z. Gastroenterologie. Nakladatelství Karolinum, Univerzita Karlova, Praha 1999.
11. Yamada T et al. Textbook of gastroenterology. 2nd ed., JB Lippincott, Philadelphia 1995.