

Celiakie v ordinaci praktického lékaře: diagnostika, léčba a komplikace

doc. MUDr. Iva Hoffmanová, Ph.D.

Interní klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Přehledový článek informuje praktické lékaře o patogenezi a klinických projevech celiakie s důrazem na projevy mimostřevní, o diagnostice a komplikacích celiakie. Vyzdvihnuta je role cíleného screeningu celiakie a nutnost dispenzarizace pacientů.

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

Celiac Disease in General Practitioner's Outpatient Clinic: diagnosis, treatment and complication

A review article informs general practitioners of the pathogenesis and clinical presentation of celiac disease (with the emphasis on extraintestinal manifestation), of diagnosis and complication of celiac disease. Screening for celiac disease in risk persons and follow-up of patients are highlighted.

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

Úvod

Celiakie je autoimunitní enteropatie s multiorgánovými klinickými projevy. Vzniká u geneticky predisponovaných jedinců, kteří konzumují lepek (gluten). Gluten je bílkovinný komplex, který je obsažen v zrnech všech druhů pšenice, ječmene, žita a jejich kříženců. Všechny glutenové proteiny (gliadiny a gluteniny pšenice, hordeiny ječmene, sekaliny žita) obsahují peptidy s různou mírou imunogenity. Oves obsahuje rovněž glutenu podobné bílkoviny (aveniny), jejich imunitní reakce je však sporná. Celiakie je celosvětově rozšířené onemocnění s odhadovanou globální prevalencí kolem 1 %. Genetické pozadí celiakie je komplexní a zahrnuje HLA geny i non-HLA geny, které působí ve vzájemných složitých interakcích. Hlavní genetickou predispozici představuje přítomnost haplotypů HLA-DQ2 a/nebo HLA-DQ8. Na vzniku onemocnění se kromě genetického pozadí a konzumace lepku podílí i environmentální faktory (např. způsob porodu, kojení, prodě-

lané infekce v časném dětství) a spouštěcí mechanismy, jakými jsou gravidita, porod, laktace, závažné infekční onemocnění či psychický stres. Role environmentálních faktorů a spouštěcích mechanismů vysvětluje skutečnost, že se celiakie může manifestovat kdykoliv během života, od věku batolecího, až po velmi vysoký (1, 2, 3).

Patogeneze

Patogenetickou podstatou celiakie je obranná odpověď imunitního systému tenkého střeva na glutenové peptidy přítomné v lumen tenkého střeva. Imunopatologická reakce probíhá v lamina propria mucosae tenkého střeva, vede k přímému poškození epitelu tenkého střeva a je spojena s produkcí auto-protilátek a s aktivací spektra buněk adaptivní a vrozené imunity, které potencují zánětlivou odpověď a autoimunitní poškození sliznice tenkého střeva. Patofyziologickým důsledkem je narušení absorpčních a metabolických funkcí střeva, ale též porucha střevní bariéry, zvýše-

ná propustnost tenkého střeva pro antigeny přítomné v jeho lumen a systémová cirkulace imunitních buněk aktivovaných ve sliznici tenkého střeva. Proto jsou klinické projevy celiakie nejen důsledkem poškození střeva, ale mají též systémový charakter a velice často se projevují v mimostřevních orgánech (3).

Klinické projevy

Ještě v 60. a 70. letech 20. století byla celiakie považována za dětské onemocnění, které vzniká v souvislosti se zaváděním pšeničných příkrmů do dětské stravy a projevuje se průjmy a neprospíváním u kojenčů a batolat. V současnosti je známo, že se celiakie může manifestovat v jakémkoliv věku, a že intenzita její symptomatologie je velmi variabilní. Na jedné straně klinického spektra jsou průjmy s těžkým malabsorpčním syndromem, na straně druhé nevýrazná (subklinická) symptomatologie, kterou celiaci vnímají až retrospektivně, uvědoměním si její nepřítomnosti vlivem efektu bezlepkov-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: doc. MUDr. Iva Hoffmanová, Ph.D., iva.hoffmanova@fnkv.cz
Interní klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Med. praxi. 2022;19(2):92-97
Článek přijat redakcí: 14. 11. 2021
Článek přijat k publikaci: 10. 1. 2022

Tab. 1. *Formy celiakie, jejich klinické, imunologické a biotické charakteristiky (3)*

Forma celiakie	klinické projevy	autoprotilátky v séru	biotický nález	genetické vyšetření (průkaz HLA-DQ2/8)
Klasická celiakie	klasické intestinální a malabsorpční (průjem, steatorea, abdominální distenze, bolesti břicha, nechutenství, zvracení, hubnutí; u dětí navíc i neprospívání, růstová retardace)	pozitivní	Marsh ≥ 2	+ pro diagnostiku nepotřebné
Neklasická celiakie	neklasické gastrointestinální (zácpa, refluxní obtíže) nebo extraintestinální nebo nespecifické	pozitivní	Marsh ≥ 2	+ pro diagnostiku nepotřebné
Asymptomatická celiakie	0	pozitivní	Marsh ≥ 2	+ pro diagnostiku nepotřebné
Séronegativní celiakie	+	negativní	Marsh ≥ 2	+ pro diagnostiku vhodné
Potenciální celiakie	+ / 0	pozitivní	Marsh 0–1	+ pro diagnostiku vhodné
Refrakterní celiakie	komplikace celiakie se závažnými intestinálními a malabsorpčními příznaky	zpravidla negativní	Marsh 3 + průkaz expanze zpravidla aberantních intraepiteliálních lymfocytů	+ pro diagnostiku nepotřebné

vé diety. Malabsorpční syndrom může být u některých jedinců zjevný (spojený s vážným úbytkem, hypoalbuminemickými otoky, deficitem makro- a mikronutrientů), u jiných bývá skrytý či provázen izolovanými deficity železa, vápníku, vitamínu D, vitamínu B₁₂, B₆, folátů, magnézia, mědi či zinku.

Podle charakteru klinické symptomatologie rozlišujeme několik typů celiakie (tabulka 1). Klasická celiakie se projevuje klasickými příznaky malabsorpce (průjem, steatorea, abdominální distenze, bolesti břicha, nechutenství, popř. zvracení, hubnutí; u dětí kromě toho i neprospívání, růstová retardace). Neklasická celiakie se projevuje buď neklasickými gastrointestinálními příznaky (zácpa, refluxní obtíže) nebo extraintestinálními a nespecifickými příznaky. Asymptomatická celiakie je bezpříznakový stav, při kterém však jedinec splní diagnostická kritéria celiakie (autoprotilátky i biotický nález jsou pozitivní). K diagnóze asymptomatické celiakie vede pouze cílený screening u příbuzných již diagnostikovaného celiaka nebo u pacientů s asociovanými autoimunitními či genetickými chorobami (viz níže).

Velmi vzácně se celiakie prezentuje v podobě **celiakální krize**. Jde o závažné onemocnění s profuzními průjmy, malnutricí, hypoalbuminemií, těžkou dehydratací, metabolickou acidózou a minerálovým rozvratem, které vyžaduje léčbu za hospitalizace.

Mimostřevní projevy celiakie zasluhují zvláštní pozornost. V současnosti jsou (zejména u starších dětí a dospělých) frekventnější než klasické projevy střevní. Mohou se vyskytnout izolovaně nebo v kombinaci s projevy střevními. Některé jsou důsledkem malabsorpce, jiné důsledkem imunitního poškození extra-

intestinálních tkání či časté asociace celiakie s jinými autoimunitními chorobami. Úskalí mimostřevních projevů spočívá ve skutečnosti, že při jejich neznalosti bývá celiakie dlouho nediagnostikována.

Typickou a velmi častou mimostřevní komplikací celiakie je sideropenická anémie. U jedinců se sideropenickou anémií, která není jinak vysvětlitelná, a která nereaguje na perorální léčbu (z důvodů malabsorpce) je doporučován screening celiakie. Mezi další hematologické projevy celiakie může patřit normocytární anémie až pancytopenie (při deficitu folátů), perniciosní anémie (v rámci asociace autoimunitních chorob). K imunologickým asociacím celiakie patří IgA deficit či hyposplenismus.

Prvním poznaným extraintestinálním projevem celiakie byla dermatitis herpetiformis Dühring. Jde o intenzivně svědící papuly a vesikuly, které jsou lokalizovány zejména nad extenzory loktů, kolen, na hýždích, zádech nebo ve kštici. Mezi kožní choroby asociované s celiakií patří: psoriáza, atopická dermatitida, chronická urtikarie, rosacea, alopecia areata či vitiligo. Suchá kůže, třepivé nehty či ztenčení vlasů mohou být projevem deficitu rozličných mikronutrientů při celiakii. Mezi orodentální projevy patří recidivující aftózní stomatitida, ulcerace v dutině ústní, cheilitis, atrofická glositis, opožděné proezávání trvalých zubů u dětí nebo defekty skloviny trvalého chrupu.

Velmi často jsou s celiakií asociována autoimunitní endokrinní onemocnění. Screening celiakie je doporučován u autoimunitní tyreopatie, diabetes mellitus 1. typu, Addisonovy choroby, hypoparathyroidismu či hypopituitarismu. Celiakie se může objevit v rámci mnohočetné glandulární endokrinopatie

(autoimunitní polyendokrinní syndrom II., III., ev. IV. typu).

Spektrum jaterních onemocnění, která se mohou vyskytnout v souvislosti s celiakií, lze rozdělit do dvou okruhů: 1) tzv. celiakální hepatitida, jejíž patogenese je bezprostředně ovlivněna glutenem a 2) asociované autoimunitní jaterní choroby (autoimunitní hepatitida, autoimunitní cholangitida, primární biliární cholangitida, primární sklerozující cholangitida). **Celiakální hepatitida** je charakterizována většinou asymptomatickou, izolovanou elevací sérových transamináz (ALT, AST), která zpravidla nepřekračuje 5násobek horní hranice normy. Provází aktivní (neléčenou) celiakii. Jaterní biopsie nemá žádný charakteristický korelát a je pro diagnózu celiakální hepatitidy nepřínosná. Podmínkou diagnostiky je současné vyloučení jiného jaterního onemocnění. Bezlepková dieta vede k normalizaci transamináz většinou v průběhu jednoho roku od zahájení diety a je potvrzením správnosti diagnózy.

Určitou míru asociace s celiakií mají idiopatické střevní záněty. Je doporučován screening celiakie u idiopatických střevních zánětů, zejména u těch s těžším či s refrakterním průběhem a s konkomitantní primární sklerozující cholangitidou. Celiakie se může asociovat s jinými imunitně mediovými kolitidami (zejména mikroskopickou a lymfocytární), či s eosinofilní esofagitidou. Známá je i vyšší prevalence celiakie u jedinců se syndromem dráždivého tračníku.

Celiakie je velice často provázena metabolickými kostními změnami (osteopenie, osteoporóza, osteomalacie), které se mohou vyskytovat v různé míře jak u symptomatických, tak i u asymptomatických forem. Snížená

kostní hmota je typicky prokazována u celiakie manifestované průjmy a zjevným malabsorpčním syndromem, ale nachází se rovněž u extraintestinálních a asymptomatických forem celiakie či u celiaků, kteří nedodrží úplnou bezlepkovou dietu.

Kloubní projevy bývají u celiaků častější než ve všeobecné populaci. Většinou jde o neagresivní kloubní postižení, tj. artralgie či neerozivní monoartritidy, asymetrické oligo- či polyartritidy zejména větších kloubů (ramen, loktů, kyčlí, kolen, hlezan a sakroiliacích kloubů). Celiakie může provázet kloubní autoimunitní onemocnění, zejména ankylozující spondylitidu či psoriatickou artritidu, u dětí často juvenilní idiopatickou artritidu. Známa je i koinkidence se systémovým lupus erythematoses a se Sjögrenovým syndromem.

U celiaků může být přítomno svalové postižení, například sarkopenie spojená s malnutricí, myopatie asociovaná s deficitem vitamínu D, osteomalacká či autoimunitní myopatie či nespecifická myalgie.

Mezi neurologické projevy celiakie patří imunitně mediovaná glutenová ataxie a glutenová periferní neuropatie. Dále jsou popisovány pestré neurologické a psychiatrické obtíže, například bolesti hlavy, migréna, depresivní či úzkostné stavy, epilepsie. U dětí s celiakií bývá frekventněji popisována porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder).

Častou manifestací celiakie jsou poruchy z oblasti reprodukce. Zejména jde o neplodnost u žen s neléčenou celiakií. Kromě infertility, je u žen s neléčenou celiakií popisován opožděný nástup menarche, oligo- až amenorea, časnější nástup menopauzy, spontánní aborty a předčasné porody, intrauterinní růstová retardace plodu, perinatální komplikace na straně matky i plodu. Je známo, že bezlepková dieta zlepšuje fertilitu a vede k příznivému průběhu těhotenství. Rovněž u mužů jsou popisovány v souvislosti s neléčenou celiakií různé reprodukční abnormality (gonadální dysfunkce, androgenní rezistence, hypotalamo-hypofyzární dysfunkce, oligospermie, alterace morfologie a motility spermií). U infertility a poruch reprodukce je doporučován screening celiakie, u neplodných párů je nutno vyšetřit oba jedince. Screening celiakie se doporučuje rovněž při

zjištění intrauterinní růstové retardace plodu a u matek dětí s nízkou porodní váhou. Gravidita ženy se známou celiakií má být plánována až na dobu remise onemocnění. Během těhotenství je absolutně nutná důslednost v bezlepkové dietě.

Srdečním onemocněním se vztahem k celiakii je idiopatická dilatační kardiomyopatie. Vzácnou plicní manifestací je Lane-Hamiltonův syndrom (celiakie asociovaná s idiopatickou plicní hemosiderózou). Celiakie je častěji nacházena u jedinců s IgA nefropatií.

Mezi genetické syndromy asociované s celiakií patří Downův, Turnerův a Williamsův syndrom (1, 2, 3, 4).

Diagnóza

Diagnóza celiakie je složena ze stanovení specifických celiakálních autoprotilátek v séru a z bioptického průkazu charakteristických histologických změn na sliznici duodena. Součástí diagnostiky je i zhodnocení efektu léčby – tj. navození remise klinické (ústup obtíží) a sérologické (normalizace titrů autoprotilátek).

Absolutní podmínkou zahájení diagnostického procesu je dostatečná konzumace lepku, neboť předčasně zahájená bezlepková dieta či strava s nízkým obsahem lepku může navodit normalizaci titrů autoprotilátek, podobně ani bioptický nálezu nemusí být průkazný. Minimální doporučené denní množství lepku činí alespoň 10–15 g (odpovídá zhruba 4 krajícům bílého chleba či ekvivalentu podobné stravy obsahující gluten) po dobu alespoň dvou, ideálně šesti týdnů.

K sérologické diagnostice se využívají především ELISA testy stanovující autoprotilátky proti tkáňové transglutamináze 2 (anti-TG), a proti deamidovaným gliadinovým peptidům (anti-DGP), obojí ve třídě IgG či IgA. Základním sérologickým testem je stanovení autoprotilátek anti-TG ve třídě IgA (anti-TG-IgA), neboť mají v rámci ELISA testů nejvyšší senzitivitu a specifitu. Současně je nutno stanovit hladinu celkového IgA, neboť u 2–3 % celiaků se může vyskytnout deficit IgA. Deficit celkového IgA v séru může vést k falešné negativitě autoprotilátek ve třídě IgA. Proto při zjištění hladiny celkového IgA již pod 0,2 g/l je pro diagnostiku nutno stanovit protilátky anti-DGP-IgG a anti-TG-IgG.

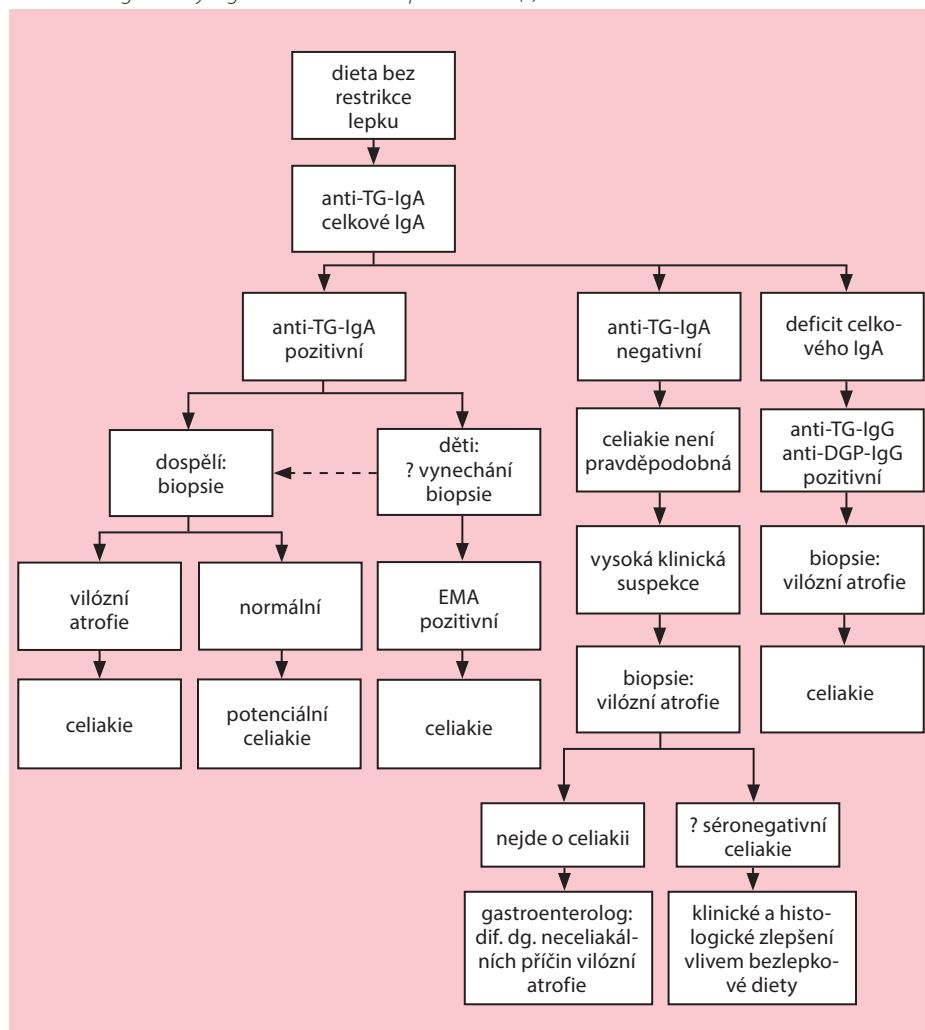
Ve třídě IgG jsou více senzitivní protilátky anti-DGP než anti-TG.

Ještě vyšší (bezmála 100%) specifitu mají protilátky proti endomysiu (EMA), které jsou považovány za konfirmační test celiakie. Hodnocení EMA je však náročnější, jsou stanovovány nepřímou imunofluorescencí na tkáňových řezech, jejich interpretace vyžaduje zkušenost hodnotitele a je zatížena subjektivitou a chybovostí. Výsledky testování EMA se uvádějí jako negativní či pozitivní nálezu (s mírou positivity + až +++). Vyšetření EMA (ve třídě IgA či IgG) je nutno doplnit při nálezu nízkých titrů anti-TG. Pokud je výsledek EMA negativní, pak je nutno sérologické vyšetření zopakovat s odstupem při stravě bez restriktce lepku.

V minulosti užívané antigliadinové protilátky (AGA) mají nízkou specifitu a senzitivitu, a proto nejsou při moderní diagnostice celiakie využívány.

Falešná pozitivita autoprotilátek (zpravidla do 3násobku normy) anti-TG může provázet jiná autoimunitní onemocnění, hypergammaglobulinemii, střevní infekce, tumory, chronické jaterní choroby, psoriázu, srdeční selhání, EBV infekci či akutní febrilní stav. Proto biopsie duodena (prováděná při gastroscopickém vyšetření) s následným histologickým vyšetřením zůstává standardem diagnostiky celiakie, zejména u dospělých. Histologický slizniční nálezu je hodnocen v optickém mikroskopu nejčastěji klasifikací dle Marshe, modifikovanou Oberhuberem, která rozlišuje 3 stadia: stadium 1 – infiltrativní léze (zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů, společně s kulaťatobuněčnou infiltrací lamina propria mucosae); stadium 2 – hyperplastická léze (nálezu stadia 1 + hyperplazie slizničních krypt); stadium 3 – vilózní atrofie sliznice (nálezu stadia 2 + atrofie slizničních klků) se rozděluje na parciální (3a), subtotální (3b) a totální (3c) vilózní atrofii. Za změny charakteristické pro celiakii považují stadia 2 a vyšší. Při interpretaci histologických nálezu je nutno mít na zřeteli, že popisované morfologické změny nejsou pro celiakii specifické, ale pouze charakteristické. Proto jedině kombinace charakteristické histologie s pozitivitou specifických celiakálních autoprotilátek tvoří diagnózu celiakie. Vilózní atrofie bez přítomnosti zmíněných autoprotilátek je nalézána u řady dalších gastrointestinálních

Obr. 1. Diagnostický algoritmus celiakie – upraveno dle (5)



onemocnění. Diferenciální diagnostika přísluší gastroenterologovi.

U dětí, u kterých hodnota anti-TG-IgA překračuje 10násobek horního limitu normy, může dětský gastroenterolog rozhodnout o uplatnění diagnostického algoritmu s vynecháním biopsie.

Největší diagnostické úskalí vzniká v situacích, kdy nalézáme rozporné výsledky sérologických testů a histologického nálezu. I v těchto případech se může jednat o celiakii, a to buď o séronegativní celiakii nebo o potenciální celiakii. **Séronegativní celiakie** je charakterizována histologickým nálezem vilózní atrofie při současné negativitě celiakálních autoprotilátek. Tato situace se může vyskytnout u jedinců s poruchou tvorby imunoglobulinů (např. v rámci běžného variabilního imunodeficitu či při konkomitanti imunopresivní terapii). Diagnóza séronegativní celiakie vyžaduje vyloučení neceliakálních příčin vilózní atrofie a genetické vyšetření. Při nález HLA-DQ2/8 je zahájena bezlepková di-

eta. Sleduje se klinická odpověď a po 12–24 měsících se opakuje střevní biopsie. Pokud je sliznice zhojena, jedná se o celiakii, pokud je nezměněna, je třeba pátrat po jiné příčině vilózní atrofie.

U **potenciální celiakie** je histologický nálezn na sliznici tenkého střeva normální (Marsh 0) nebo je maximálně přítomna intraepiteliální lymfocytóza (Marsh 1) při současné pozitivitě celiakálních autoprotilátek. Genetické vyšetření nalezne přítomnost HLA-DQ2/8 haplotypů. Jedinci s potenciální celiakií vyžadují individuální zhodnocení. Pokud jsou symptomatictí, je vhodné zahájit bezlepkovou dietu. V asymptomatických případech není bezlepková dieta doporučována, avšak je nutné klinické sledování a kontrolování hladin autoprotilátek.

Kromě uvedených příkladů séronegativní a potenciální celiakie se genetické vyšetření v rutinní diagnostice celiakie neuplatňuje. Pozitivní prediktivní hodnota genetického vyšetření je malá, neboť geny HLA-DQ2 a HLA-DQ8 nejsou specifickými geny celiakie

a jsou nacházeny u 35–40 % jedinců všeobecné populace. Pouze 2–3 % nositelů zmíněných genů onemocní celiakií. Nepřítomnost HLA-DQ2/8 genotypu však s 99% negativní prediktivní hodnotou diagnózu celiakie vylučuje. Diagnostický algoritmus celiakie je shrnut ve schématu na obrázku 1 (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Léčba a dispenzarizace

Jedinou akceptovatelnou léčbou celiakie je bezlepková dieta (BLD). Ta musí být přísná a celoživotní. BLD je stravou s absolutním vyloučením potravin obsahujících všechny druhy pšenice, ječmene, žita. Zpočátku je nutno vyloučit i oves. Obiloviny obsahující lepek jsou nahrazovány bezlepkovými obilovinami (ryže, kukuřice, pohanka, proso a jáhly, čirok, teff, aj.) a bezlepkovými pseudobilovinami (pohanka, amarant, quinoa). Potravinářský průmysl vyrábí certifikované, speciálně upravené, bezlepkové cereální směsi a pekařské a pečárenské výrobky. Dostupná jsou i bezlepková piva. Maximální obsah lepku v bezlepkových potravinářských výrobcích i značení bezlepkových potravin jsou legislativně regulovány a kontrolovány. Bezlepková potravina je definována jako taková, která obsahuje nejvýše 20 ppm (*parts per million*) lepku – tj. nejvýše 20 mg lepku na kilogram finálního výrobku. Potravina splňující tento limit může být označena povinným tvrzením „bez lepku“. Problémem bezlepkové diety je možnost kontaminace bezlepkové stravy, ke které může dojít zejména v zařízeních hromadného stravování či při domácí přípravě pokrmů. V tomto smyslu musí být celiak náležitě edukován. BLD musí být racionální, pestrá a správně nutričně vyvážená, důraz je kladen na dostatek vlákniny a na přirozeně bezlepkové potraviny (maso, ryby, vejce, mléko a mléčné výrobky, brambory, zelenina, ovoce, ořechy, semena a luštěniny). Menší část celiaků trpí v době diagnózy celiakie **sekundární laktózovou intolerancí** a musí zpočátku dodržovat i bezmléčnou (bezlaktózovou) dietu. Při úplném vyloučení mléčných výrobků ze stravy je třeba zajistit suplementaci vápníku spolu s vitamínem D. Po slizniční reparaci navozené BLD se obnoví enzymatická výbava tenkého střeva a projevy laktózové intolerance ustupují. V rámci léčby je u některých pacientů nutné (zejména zpočátku) suplementovat

chybějící vitaminy, minerální látky či stopové prvky, zejména Fe, Ca, Zn, kyselinu listovou, vitamin D, K a vitaminy skupiny B. Po dosažení klinické a sérologické remise celiakie může většina celiaků konzumovat bezlepkový oves. Jde o čistý oves, který je pěstován, sklizen a zpracováván naprosto odděleně od jiných obilovin obsahujících lepek. Absolutně nevhodný je běžný, komerční oves z důvodu jeho téměř pravidelné kontaminace pšenicí, žitem či ječmenem. Celiak konzumující oves má být pod lékařským dohledem vzhledem k možnosti individuální citlivosti na oves.

Pacient s diagnostikovanou celiakií má být dispenzarizován gastroenterologem, internistou či praktickým lékařem a edukován nutričním terapeutem. Velmi vhodné je doporučit kontaktovat patientské organizace celiaků, které disponují podrobnými informacemi o bezlepkové dietě a psychosociální podpoře. V rámci kontrol se používají následující přístupy: klinické vyšetření cílené na dodržování bezlepkové diety, zhodnocení nutričního stavu (BMI), zjištění případných symptomů, sérologické vyšetření hladin specifických celiakálních autoprotilátek a (v indikovaných případech, zejména při přetrvávající symptomatologii) opakované endoskopické vyšetření s histologickým zhodnocením biopsických vzorků. První kontrolní vyšetření se obvykle provádí po 6 měsících od stanovení diagnózy a zahájení bezlepkové diety. Další pak v intervalu 1–2 let. Nepanuje shoda v tom, jaká další laboratorní či pomocná vyšetření provádět. Vhodné je základní biochemické vyšetření, stanovení hladiny železa, feritinu, TSH, alkalické fosfatázy, kalcia, fostaťů, vitaminu D, folátů, vitaminu B12, vyšetření krevního obrazu. Náležitá pozornost se u dospělých musí věnovat prevenci a léčbě metabolické osteopatie. Vhodné je provést denzitometrické vyšetření v době diagnózy celiakie a dle vstupního výsledku denzitometrické vyšetření opakovat v pravidelných intervalech (při normálních výchozích denzitometrických hodnotách a ve věku nad 35 let zpravidla à 5 let; v případě snížené kostní hustoty či u celiaků se špatnou dietní adherencí se doporučují kontrolní intervaly à 2–3 roky) (1, 3, 4, 6).

Komplikace

Cílem důsledné bezlepkové diety je navození slizničního zhojení (histologická remise)

a redukce výskytu dlouhodobých komplikací celiakie (poruchy reprodukce, zvýšené riziko osteoporózy a fraktur, vznik T-lymfomu tenkého střeva, zvýšené riziko vzniku malignit aj.). Pokud se klinický stav pacienta při bezlepkové dietě nelepší, jde o **non-responzivní celiakii**, resp. o **pomalou responzivní celiakii**. V 98–99 % případů se jedná o pouze zdánlivou non-responzibilitu na bezlepkovou dietu, neboť příčinou je nedokonalá bezlepková dieta, kdy celiak dietu porušuje buď vědomě nebo nevědomě konzumuje lepkem kontaminované potraviny nebo potraviny s méně zjevnými zdroji lepku. Proto v těchto případech nalezneme zvýšené sérové titry specifických celiakálních autoprotilátek. Opakovaná nutriční edukace je klíčem k odstranění obtíží. Dalšími příčinami non-responzivní celiakie mohou být chybná počáteční diagnóza celiakie nebo další (dosud nepoznané) onemocnění koexistující s celiakií. V těchto případech jsou titry specifických celiakálních autoprotilátek v normě. Vzácně bývá příčinou non-responzivní celiakie skutečná neodpovídavost (refrakternost) na bezlepkovou dietu, jak je tomu v případě refrakterní celiakie, lymfomu tenkého střeva či jiného maligního onemocnění tenkého střeva.

Refrakterní celiakie je definována jako persistentní nebo rekurentní příznaky malabsorpce s histologickým nálezem vilózní atrofie, které jsou refrakterní k přísné bezlepkové dietě trvající déle jak 12 měsíců. Hladiny specifických celiakálních autoprotilátek jsou zpravidla negativní (tabulka 1). Mezi symptomy patří: průjem, bolesti břicha, váhový úbytek, známky malnutrice a malabsorpce. Podstatou refrakterní celiakie je expanze intraepiteliálních lymfocytů (IEL). Dle charakteristik IEL se refrakterní celiakie dělí na typ 1 (expanze polyklonálních IEL s normálním fenotypem) a typ 2 (monoklonální expanze IEL s aberantním fenotypem). K rozlišení obou typů je nutné provést střevní biopsii a následné vyšetření IEL pomocí průtokové cytometrie; ev. je možno využít molekulárně-patologickou analýzu intraepiteliálních lymfocytů. Diferenciace mezi refrakterní celiakií 1. a 2. typu je podstatná, neboť se liší léčbou, prognózou a komplikacemi. Obávanou (avšak velmi vzácnou) komplikací celiakie je T-lymfom tenkého střeva (EATL, enteropathy associated T-cell lymphoma). Je asociován s neléčenou nebo nedokonale lé-

čenou celiakií, kde není dosaženo slizničního zhojení; často vzniká progresí z refrakterní celiakie 2. typu. Jde o závažnou malignitu, která se klinicky projevuje bolestmi břicha, léčebně neovlivnitelným průjmem, váhovým úbytkem, lymfadenopatií, B-symptomatologií (febrilie, noční poty), často (až v 50 %) dochází k perforaci nebo obstrukci tenkého střeva. Diagnostika uvedených komplikací probíhá na specializovaných pracovištích, při léčbě spolupracuje gastroenterolog s hematologem. Další pro celiakii relativně specifickou (avšak vzácnou) maligní komplikací je **adenokarcinom tenkého střeva** (1, 3, 4, 6).

Doporučení pro praxi

1) na možnou přítomnost celiakie mají být vyšetřeni:

- pacienti s podezřelými intestinálními a extraintestinálními projevy, které nejsou vysvětlitelné jinak, a které neustupují na zavedené terapii, zejména však všichni jedinci s:
 - nevysvětlitelnými průjmy
 - nevysvětlitelnou zácpou či jinými dyspeptickými projevy (reflux, zvracení)
 - nevysvětlitelnými bolestmi břicha
 - nejasnou únavností
 - nevysvětlitelným úbytkem tělesné hmotnosti
 - sideropenickou anémií nereagující na terapii železem
 - nejasnou infertilitou a amenoreou
 - nevysvětlitelnou elevací transamináz
 - laktózovou intolerancí
 - terapeuticky rezistentní formou syndromu dráždivého tračníku
 - předčasnou a neobvyklou osteoporózou
 - idiopatickou ataxií nejasného původu
 - nejasnou neuropatií, myopatií či artralgií
 - depresí či poruchou chování
 - dermatitis herpetiformis Duhring
 - recidivující aftózní stomatitidou
- a děti s:
 - hypoplazií zubní skloviny
 - poruchou psychosomatického vývoje

2) pravidelný screening celiakie je doporučován u:

- osob s IgA deficitem
- osob s autoimunitními chorobami, především:

- diabetes mellitus 1. typu
- autoimunitní tyreoiditida
- autoimunitní hepatitida
- primární biliární cholangitida, primární sklerozující cholangitida
- systémový lupus erythematoses, Sjögrenův syndrom, juvenilní idiopatická artritida, aj. systémové choroby pojiva

- IgA nefropatie
- prvorodných příbuzných (sourozenci, rodiče, děti) pacienta s celiakií. Při jejich pozitivitě také příbuní 2. stupně (prarodiče, strýcové, tety), zejména při výskytu podezřelého symptomu nebo jiné autoimunitní choroby
- jedinců s Downovým, Turnerovým a Williamsovým syndromem

3) základním diagnostickým a screeningovým testem je stanovení hladiny protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA, při současném průkazu normálních hladin celkového IgA. U jedinců s deficitem IgA je nutno doplnit vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgG a/nebo vyšetření protilátek proti deamidovaným gliadinovým peptidům ve třídě IgG (2, 3).

LITERATURA

1. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J; 2019 Jun;7(5):583-613.

2. Cílený screening celiakie. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky. Ročník 2011, částka 3. Strana 51-54. Vydáno 28. února 2011. Dostupné z: [https://www.mzcr.cz/wp-content/](https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/4741/36198/Věstník_MZ_ČR_3-2011.pdf)

[uploads/wepub/4741/36198/Věstník_MZ_ČR_3-2011.pdf](https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/4741/36198/Věstník_MZ_ČR_3-2011.pdf)

3. Hoffmanová I. Celiakie. Praha: Mladá fronta; 2019. ISBN 978-80-204-5414-0.

4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 Jan;70(1):141-156.

5. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. Gastroenterology. 2021;160(1):63-75.

6. Pinto-Sanchez MI, Silvestre JA, Lebowitz B, et al. Society for the Study of Celiac Disease position statement on gaps and opportunities in coeliac disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol; 2021 Sep 15;1-10.