

CELIAKÁLNÍ SPRUE

MUDr. Pavel Frühauf, CSc.

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Katedra pediatrie IPVZ, Praha

Celiakální sprue – současný stav poznatků.

Klíčová slova: celiakální sprue, celiakie, glutensenzitivní enteropatie.

CELIAC SPRUE

Celiac sprue – state of art.

Key words: celiac sprue, celiakia, gluten sensitive enteropathy.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 8(6): 333–335

Úvod

Současná epidemiologická data svědčí o tom, že celiakální sprue (CS) je po astmatu druhou nejčastější chronickou chorobou v dětství a dospívání. Zavedení stanovení autoprotilátek s vyšší specifitou a senzitivitou (protilátky proti endomysiu a transglutamináze) do rutinní praxe vedlo k tomu, že jsou diagnostikovány i tzv. oligosymptomatické a tiché formy; obraz nemoci se tím mění – hovoří se o levdovci, jehož vrchol nad hladinou tvoří klinicky nápadné formy, větší část nemocných má méně nápadné symptomy a část pacientů je bez obtíží, všichni však vykazují poškození sliznice tenkého střeva (4, 5).

Definice

CS je autoimunitní onemocnění dětí i dospělých vyvolané permanentní neshášeností lepku a dalších prolaminů (bílkovinných součástí obilí), jehož hlavním projevem je poškození sliznice tenkého střeva u predisponovaných jedinců (asociace s HLA antigeny – DQ2 a DQ8) (10).

Epidemiologie

Podle četných studií z Evropy a USA je prevalence CS udávána na 3–13 na 1 000 dětí do 15 let (2, 8, 11, 14), v Indii je udávána prevalence 1 na 310 dětí (19), v Brazílii 1 : 474 (18), v Tunisku 1 na 157 dětí (1). V ČR je odhadovaná prevalence 1 : 250–300 v celém věkovém spektru. Holanďané určili incidenci CS u dětí 0,81 na 1 000 živě narozených v letech 1993–2000 (20), v Chorvatsku je udávána incidence 1,9 : 1 000 živě narozených (12). V ČR publikoval Koleček studii o vzrůstající incidenci CS u dětí a dospívajících a v letech 1996–2000 konstatoval incidenci 1,7 na 1 000 živě narozených (9). Ženy trpí CS častěji, což je pokládáno za jeden z argumentů podporujících úvahy o autoimunitní povaze onemocnění (21).

Patofyziologie

Podstatou CS je geneticky podmíněná porucha slizniční imunity spočívající v abnormální reakci některých jedinců na lepek (a další prolaminy). Je předpokládána porucha orální tolerance. Poškození

střevní sliznice se děje za účasti T-lymfocytů a výsledkem je její atrofizace a z toho plynoucí porucha absorpce (21).

Klinická manifestace (7, 17)

V současné době je v dětské populaci udáván u tzv. aktivní formy CS (klinická manifestace různé intenzity, pozitivita protilátek, patologický nález na sliznici tenkého střeva při stravě s lepkem) poměr gastrointestinálních a tzv. extraintestinálních projevů 1 : 1. Variabilita příznaků a věku manifestace se vysvětluje množstvím lepku v dietě, délkou kojení, předpokládá se i vliv dalších zatím nedefinovaných faktorů.

Gastrointestinální manifestace

Klasické projevy charakteru chronického průjmu a neprospívání po zavedení lepku jsou v současné době odhadovány asi na 5% manifestací CS v dětském věku. Zvláště u starších dětí mohou být gastrointestinální projevy méně nápadné – recidivující bolesti břicha, nauzea, zvracení, meteorismus, váhové neprospívání, ale i obstitpace.

Extraintestinální manifestace

- a) Manifestace, u nichž je výskyt CS pravděpodobný:
 - dermatitis herpetiformis (Duhring)
 - hypoplázie zubní skloviny definitivního chrupu
 - osteopenie/osteoporóza
 - menší vzrůst
 - pubertas tarda
 - anémie neodpovídající na terapii.
 - b) Manifestace, u nichž je výskyt CS méně pravděpodobný:
 - hepatopatie (elevace aminotransferáz)
 - artritida
 - epilepsie s okcipitálními kalcifikacemi.
- U klinicky němé (tiché) CS nemá pacient přijímající lepek klinické příznaky a má pozitivní autoprotilátky. Při biotickém vyšetření sliznice tenkého střeva mají i tito jedinci charakteristické změny a celoživotní bezlepková dieta je i u nich plně indikovaná.

- Latentní CS znamená, že pacient jí dlouhodobě lepek, má klinické obtíže, pozitivitu autoprotilátek, normální nález při optickém hodnocení biopsie, imunohistochemicky je patrné zvýšení počtu γ/δ intraepiteliálních T-lymfocytů (IEL) a zvýšený počet mononukleárních CD25 (3). Jedná se o pacienty, kteří měli v minulosti již histologicky verifikovanou CS.
- Jako potenciální CS je označován stav, kdy vyšetřovaný je dlouhodobě zatížen lepkem, má pozitivní autoprotilátky, nemá klinické obtíže, optická mikroskopie střevní sliznice je normální. Imunohistochemicky lze nalézt změny jako u latentní CS. Při vyšetření HLA antigenů jsou nalézány haplotypy kompatibilní s CS. Jedná se o jedince, kteří mají některé z nemocí asociovaných s CS nebo jejichž příbuzní mají CS.

Choroby asociované s CS

Choroby autoimunitní i jiné povahy, u nichž je vyšší prevalence ve spojení s CS než u ostatní populace:

- diabetes melitus 1. typu (až 8%)
- autoimunitní thyroditida (4–5%)
- m. Down (5–12%)
- Turnerův syndrom (4–8%)
- Williamsův syndrom (kulovitý obličej s plnými tvářemi a rty, strabismus, mentální retardace, aortální stenóza nebo jiná srdeční vada – 8%)
- selektivní IgA deficiencie (1,7–7,7%)
- příbuzní prvního řádu pacientů s celiakií (sourozenci, rodiče: 4–5%).

Komplikací neléčené celiakie je porucha somatického vývoje (opozdění růstu, puberty), porucha fertility, snížení školní a pracovní výkonnosti, vyšší psychiatrická morbidita, rozvoj osteopatie, častější výskyt malignit, především lymfomů i mimo zažívací trakt.

Diagnostická kritéria

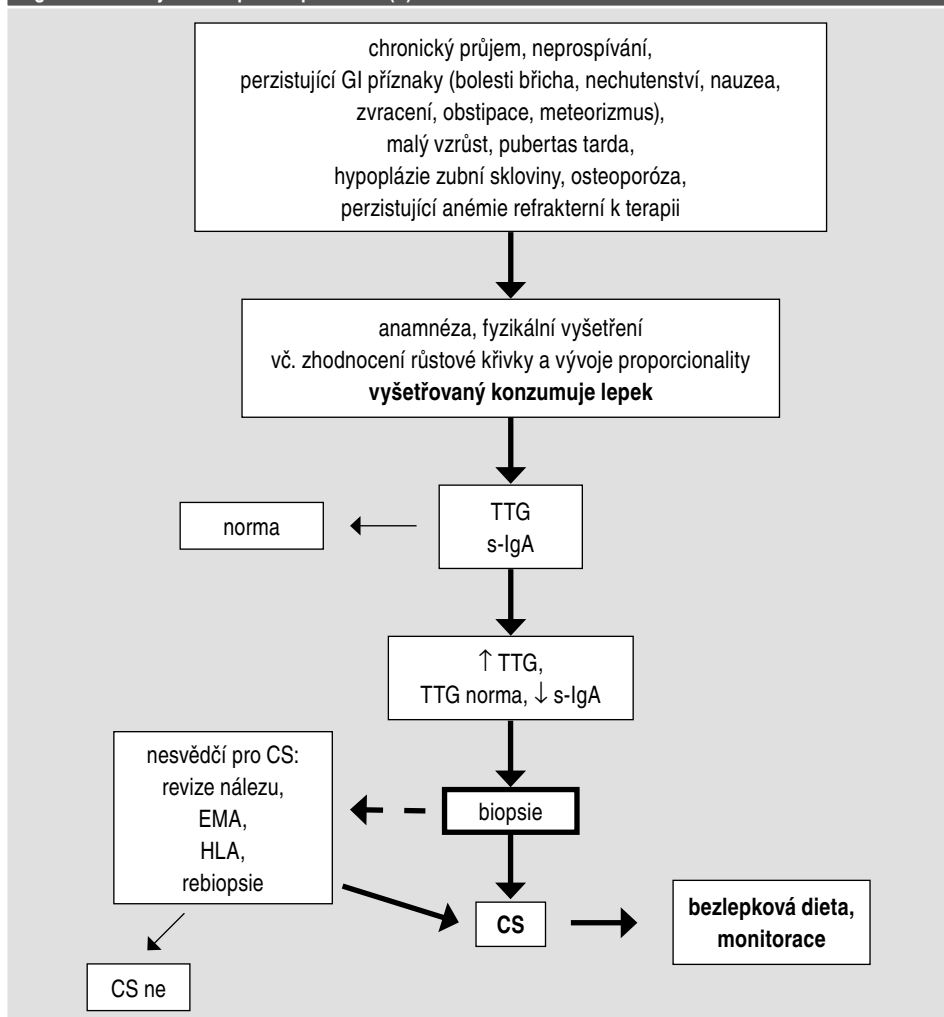
V současnosti jsou akceptována revidovaná kritéria Evropské společnosti pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) z r. 1990 (22).

1. anamnéza a klinické projevy kompatibilní s CS

Tabulka 1. Hodnocení sliznice podle Marshe (13)

typ	IEL	krypty	klky	hodnocení	diagnóza CS
0	norma	normální	normální	normální sliznice	normální nález
1	zvýšení	normální	normální	infiltrativní léze	nález nespecifický v dětském věku, pozitivita protilátek (TTG, EMA) číni dg. CS možnou
2	zvýšení	hyperplázie	normální	hyperplastická léze	suspektní, suspekce zesílena ve spojení s pozitivitou protilátek
3	zvýšení	hyperplázie	atrofie	3a) parciální 3b) subtotální a. 3c) totální	jistá
4	zvýšení	hypoplázie	totální atrofie	hypoplastická léze	jistá

Algoritmus 1. Vyšetření při suspekci CS (7)



2. protilátky kompatibilní s CS
3. histologický nález kompatibilní s CS
4. klinická a sérologická odpověď na bezlepkovou dietu
5. vyloučení jiných chorob napodobujících CS
6. věk nad 2 roky.

Pozitivní střevní biopsie s příznivou odpovědí na bezlepkovou dietu jsou dostatečné pro definitivní diagnózu CS s výjimkou malého procenta dětí do 2 let věku – histologicky zjištěné změny střevní sliznice mohou mít jinou příčinu než lepek (např. alergii na bílkovinu kravského mléka, virové a bakteriální střevní infekce, imunodeficitní stavy), proto je třeba první

nález ověřit, aby nedošlo k záměně s jinou nemocí. Všichni pacienti, u kterých došlo při dodržování diety ke klinické úpravě a k vymizení protilátek, musí být znovu exponováni lepkem. K definitivní diagnóze CS stačí nová pozitivita protilátek, která může, ale nemusí být doplněna druhou enterobiopsií.

Protilátky (7)

- Antigliadinové (AGA) protilátky ve třídě IgA mají senzitivitu 0,52–1,00 a specifitu 0,92–0,97, AGA IgG 0,92–0,97, resp. 0,5, tj. mnoho dětí má falešnou pozitivitu AGA IgG. Tato pozitivita doprovází onemocnění ezofagitidou, gastriti-

idou, gastroenteritidou, nespecifickými střevními záněty, cystickou fibrózou, alergií na bílkovinu kravského mléka.

- Endomysialní (EMA) protilátky IgA jsou stanovovány imunofluorescenční technikou a jsou z hlediska ekonomické náročnosti nejnákladnější ze zde zmiňovaných protilátek. Senzitivita u dětí je udávána 0,88–1,00, specifita 0,91–1,00. Test je méně spolehlivý u dětí pod 2 roky.
- Translaminázové (TTG) protilátky ve třídě IgA mají senzitivitu 0,92–1,00 a specifitu 0,91–1,00 při užití morčecího séra a při užití lidských rekombinantních protilátek je senzitivita 0,96–1,00 a specifita 0,84–1,00.

EMA a TTG jsou tedy senzitivnější a specifičtější v detekci těch, kteří jsou indikováni k provedení biopsie – prediktivní hodnota pro potvrzení CS biopsií je udávána od 0,6–1,00.

Z pohledu kvality výpovědi a ekonomického aspektu je v současné době doporučováno používat jako iniciální test stanovení TTG s lidskými rekombinantními protilátkami. Vzhledem k nižším hodnotám senzitivity a specifity není nadále vhodné používat v diagnostice CS AGA protilátky.

IgA deficiencie je u pacientů s CS častější než v celé populaci, a proto je doporučeno u symptomatických pacientů (chronické průjmy, neprospívání) s negativitou protilátek zhodnotit i celkovou hladinu IgA a při nižších hladinách celkového IgA vyšetřit i protilátky EMA a TTG ve třídě IgG.

Biopsie a histopatologie

Biopsie sliznice tenkého střeva u dítěte před nasazením bezlepkové diety (BLD) je stále nezbytná ke stanovení diagnózy a rozhodnutí o zavedení celoživotního dietního omezení (BLD). V současné době je možné získat vzorek sliznice tenkého střeva cestou kapslové biopsie z místa duodenojejunálního přechodu, kdy poloha sondy je kontrolována rentgenologicky a nebo pod kontrolou zraku endoskopicky z postpapilárního duodena co nejdál v dosahu endoskopu. Vhodné je odebrat více vzorků k histologickému zhodnocení. Diagnóza CS se tedy opírá o průkaz změněné sliznice tenkého střeva (algoritmus 1).

Je používáno hodnocení podle Marshe vycházející z hodnocení klků a krypt sliznice tenkého střeva a přítomnosti intraepiteliálních lymfocytů (IEL) (tabulka 1).

Asymptomatické děti se zvýšeným rizikem rozvoje CS (selektivní screening): je doporučeno vyšetřit všechny příbuzné prvního řádu, tj. sourozence dětí s nově diagnostikovanou CS, podobně jako děti s diabetes mellitus 1. typu, thyroditidou, IgA deficiencí, Downovým, Turnerovým a Williamsovým syndromem u dětí starších 3 roky, které jsou zatíženy

lepkem minimálně 1 rok. Doporučuje se vyšetřovat TTG ve třídě IgA, u dětí s IgA deficiencí ve třídě IgG. Při pozitivním nálezu je indikováno enterobiopické vyšetření. Negativní nález nevylučuje pozdější rozvoj CS, a proto je vhodné vyšetření s odstupem opakovat. Vyšetření HLA s negativitou DQ2 a DQ8 alel vylučuje pozdější rozvoj CS.

Léčba

Současnou jedinou možností léčby je celoživotní bezlepková dieta (BLD). Základem BLD je naprosté vyloučení pšenice, žita, ječmene, ovsy (o bezpečnosti ovsy je vedena diskuze, která však nemá zatím jednoznačný závěr, a proto se doporučuje ho nekonzumovat) a výrobků z nich. Je prokázáno, že i konzumace malých množství prolaminů vede ke změnám ve střevní sliznici ve smyslu atrofie. Většina nově diagnostikovaných pacientů toleruje laktózu, takže není nutné eliminovat mléko a mléčné výrobky. Někteří kojenci a batolata s těžkým defektem laktázy profitují v úvodu léčby z bezlaktózové diety (defekt laktázy je jeden z nejrychleji se upravujících defektů sliznice při dodržování bezlepkové diety). K dodržování BLD jsou indikováni všichni pacienti se změnami střevní sliznice kompatibilními s CS, tj. i oligosymptomatické a tiché formy zachycené na základě vyšetření rizikových jedinců.

Dodržování BLD je podle různých studií udáváno u 45–81 % pacientů s CS, kompletní nedodržování je publikováno u 6–37 % postižených CS. Edukace v BLD je tedy nejpodstatnější částí zahájení léčby CS. Dodržování BLD diety je ekonomicky nákladnější než srovnatelná výživa zdravého dítěte ve všech věkových obdobích (15). Nedodržování BLD u CS vede k rozvoji osteopatií a častějšímu výskytu malignit v oblasti zažívací trubice.

Informace o bezlepkové dietě lze získat na stránkách patientských sdružení:

- Sdružení celiaků ČR: www.celiac.cz
- Společnost pro bezlepkovou dietu: www.coeliac.cz
- Poradenské centrum pro celiakii a bezlepkovou dietu: www.bezlepkovadieta.cz

Monitorace

Při dodržování BLD by kromě ústupu klinických obtíží mělo dojít v průběhu 6 měsíců dodržování diety k poklesu protilátek k normě. Pacient s klinickou úpravou a úpravou protilátek by měl být kontrolován jedenkrát ročně včetně stanovení hladiny protilátek. Pozitivita nebo znovuobjevení

protilátek svědčí pro nedodržování diety. Normální hodnota protilátek s recidivou klinických obtíží nebo neústup obtíží po zavedení BLD nutí pomýšlet diferenciálně diagnosticky na jinou příčinu klinické symptomatologie a zpravidla se nelze vyhnout opakované biopsii.

Z hlediska zavádění lepku do výživy kojence panuje v současné době názor, že optimální je podávání malého množství lepku mezi 4. a 6. měsícem věku, nejlépe v situaci, když je dítě ještě kojeno (6). Další odsouvání podání lepku by mohlo zvyšovat riziko vzniku celiakie a diabetu 1. typu u predisponovaných jedinců (6, 16).

Závěr

CS postihuje podle stávajících epidemiologických dat 3–13 z 1000 dětí. Manifestuje se gastrointestinální a extraintestinální symptomatologií (dermatitis herpetiformis, hypoplázie zubní skloviny, osteoporóza, malý vzrůst, pubertas tarda, anémie

neustupující po obvyklé terapii) v poměru 1 : 1, častěji u děvčat. Existují i tiché, klinicky němé formy. V diagnostice se používají autoprotiilátky vykazující vysokou specifitu a senzitivitu – TTG a EMA. Morfologickým projevem je postižení sliznice tenkého střeva – výskyt IEL, různý stupeň atrofie kříků a prohloubení krypt. Biopické vyšetření sliznice při dostatečné zátěži lepkem je diagnostickým výkonem, který je při nálezu postižené sliznice důvodem pro zavedení celoživotní bezlepkové diety. CS se častěji než v normální populaci vyskytuje u příbuzných prvního řádu, diabetu 1. typu, autoimunitní thyroditidě, deficienci IgA a některých syndromech (Down, Turner, Williams). CS vyžaduje celoživotní dodržování BLD.

MUDr. Pavel Frühauf, CSc.

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2, 121 09 Praha 2
e-mail: fruhauf.pavel@vfn.cz

Literatura

1. Ben Hariz M, Kallel-Sellami M, Kallel L, Lahmer A, Haliouli S, Bouraoui S, Laater A, Sliiti A, Mahjoub A, Zoukari B, Makni S, Maherzi A. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 19: 687–694.
2. Castaño L, Bladrini E, Ortiz L, Núñez J, Bilbao JR, Rica I, Martu P, Viktoria JC. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39: 80–84.
3. Fasano A, Catassi C. Celiac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19: 467–478.
4. Frič P. Celiakální sprue (aktuální přehled). *Vnitř Lék.* 2003; 49: 465–473.
5. Frühauf P, Lajda Z, Fabianová J, Sedláčková M. Mění se klinický obraz celiakální sprue v dětském věku. *Čas Lék česk.* 2006; 145: 470–474.
6. Guandalini S. The influence of gluten: Weaning recommendations for healthy children and children at risk for celiac disease. Issues in complementary feeding, Nestlé Nutrition Workshop Series, Pediatric Program.60; Karger Basel 2007; 139–155.
7. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 1–19.
8. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, Erich H, Bugawyn TI T, Sokol RJ, Taki I, Norris JM, Reves M. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr.* 2003; 143: 308–314.
9. Kolek A, Vospělová J, Hermanová Z, Janout J. Celiac disease incidence in children and adolescents in Moravia, Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36: 506–507.
10. Kotalová R, Vrána M, Dobrovolná M, Nevorál J, Loudová M. HLA-DRB1/DQA1/DQB1 alely a haplotypy českých dětí s celiakální sprue. *Čas Lék česk.* 2002; 144: 560–565.
11. López-Rodríguez MJ, Canal Macias, Lavado Garcia JM, Sánchez Belda M, Robledo Andres P, Pedrera Zamorano JD. Epidemiological changes in diagnose celiac disease in a population of Spanish children. *Acta Pediatr.* 2003; 92: 165–169.
12. Matek Z, Jungvirth-Hegedus M, Kolacek S. Epidemiology of celiac disease in children in one Croatian county: the cumulative incidence over ten-year period and the way of clinical presentation. *Coll Antropol.* 1999; 23: 621–628.
13. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity („celiac sprue“). *Gastroenterology.* 1992; 102: 330–354.
14. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulhala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Höpfl P, Knip M. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2417–2524.
15. Memorandum – Celiakální sprue, současný stav a sociální situace nemocných v České republice. *Vox Pediatr.* 2004; 4: 30–31.
16. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Haas JE, Emery LM, Sokol RJ, Erich HA, Eisenbarth GS, Reves M. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA.* 2005; 293: 2343–2351.
17. Pozler O, Tlaskalová H, Nožička Z, Dědek P. Diagnostika celiakální sprue v klinické praxi. *Trendy soudobé pediatrie* 1, Galén 1999: 201–216.
18. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almea P, Bocca AL, Catassi C. Prevalence of celiac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38: 747–750.
19. Sood A, Midha V, Sood N, Avanti G, Sehgal A. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21: 1622–1625.
20. Steens RF, Csimadia CG, Georgie EK, Nenaber MK, Hira Sing RA, Marin ML. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993–2000: an increasing recognition and changing clinical picture. *J Pediatr.* 2005; 147: 239–243.
21. Tlaskalová-Hogenová H, Tučková L, Štěpánková R et al. Imunopatogenetické mechanismy celiakie. *Trendy soudobé pediatrie* 1, Galén 1999: 181–197.
22. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Schmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. *Arch Dis Child.* 1990; 65: 909–911.