

Doporučení ESPGHAN stran sledování celiakie u dětí

MUDr. Nabil El-Lababidi

Centrum dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN a 1. LF UK, Praha

Díky doporučeným postupům ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu) je stanovení diagnózy celiakie (CD) u dětských pacientů jednoznačné. Stran dalšího sledování těchto dětí panovala značná neshoda. V roce 2022 publikovala ESPGHAN oficiální stanovisko ohledně dalšího sledování dětí s CD klinicky i laboratorně. Toto stanovisko se vyjadřuje i ke kontroverzním tématům jako potenciální a refrakterní celiakie. Implementace těchto publikovaných postupů do klinické praxe by měla vést ke zlepšení péče o dětské pacienty s CD.

Klíčová slova: celiakie, bezlepková dieta, adherence, sérologie celiakie, refrakterní celiakie, potenciální celiakie.

ESPGHAN recommendations for paediatric coeliac disease follow-up

Thanks to the ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) guidelines, the ideal approach to establishing the diagnosis of coeliac disease (CD) in children is clear. However, uncertainty in further follow-up of these children was present. In 2022, ESPGHAN published a position paper regarding further clinical and laboratory follow-up of children with CD. This position paper expresses its opinion regarding even controversial topics such as refractory and potential CD. Implementation of these published recommendations into clinical practice should lead to improvement in the care of paediatric CD patients.

Key words: coeliac disease, gluten-free diet, adherence, coeliac disease serology, refractory coeliac disease, potential coeliac disease.

Úvod

Celiakie (CD) je imunitně mediované systémové onemocnění vyvolané lepem a příbuznými prolaminami u geneticky predisponovaných jedinců (1). Toto onemocnění je charakterizované přítomností různých kombinací klinických manifestací závislých na přísunu lepku, specifických protilátek detekovatelných při CD, pozitivitu HLA typizace znaků asociovaných s CD a enteropatie (1).

V roce 2012 prodělala diagnostika celiakie v Evropských podmínkách pod taktovkou ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu) revoluční změnu

uvedením konceptu tzv. non-biopsy diagnostického postupu, který umožňuje, při splnění přísných podmínek, stanovení diagnózy CD bez nutnosti enterobiopské verifikace onemocnění (1). Další změna nastala v roce 2020, kdy pod vlivem nových vědeckých poznatků, došlo k revizi doporučených postupů ESPGHAN a ke zjednodušení non-biopsy diagnostických kritérií (2).

Zatímco postup ve stanovení CD je minimálně v evropských podmínkách jasný, jednoznačné doporučení stran sledování dětských pacientů po stanovení diagnózy citelně chybělo (3). Mezeru ve znalostech doplnila v roce 2022 ESPGHAN vydáním oficiálního stanoviska (3), které je shrnuto v následujícím

textu. Účelem článku není náhrada stanoviska ESPGHAN, ale představení základních bodů v přehledné podobě.

Přehled základních bodů stanoviska ESPGHAN ohledně sledování dětských pacientů s CD (3):

- Dětský pacient by měl být dispenzarizován po stanovení diagnózy CD. Účelem pravidelných kontrol je sledování zlepšování příznaků po nasazení bezlepkové diety (GFD – gluten-free diet). Při jejich přetrvávání po dostatečně dlouhé době od nasazení GFD je nutné zvážení přítomnosti skrytých zdrojů lepku ve stravě dítěte a diferencielně diagnostická rozvaha jiné možné příčiny obtíží. Kontroly také slouží



MUDr. Nabil El-Lababidi, nabil.el-lababidi@vfn.cz
Centrum dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy,
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN a 1. LF UK, Praha

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(2):95-97

Článek přijat redakcí: 26. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 18. 2. 2023

k odhalení možných komplikací onemocnění nebo výskytu autoimunitních chorob asociovaných s CD, k motivaci dětského pacienta a jeho rodiny a k doporučení cíleného vyhledávání CD u příbuzných prvního stupně.

- Sledování dětského pacienta by mělo být prováděno lékařem a/nebo nutričním terapeutem (NT) s dostatkem zkušeností s celiakií. Pro nedostatek kvalitních studií panují nejednoznačné názory stran izolovaného sledování pacienta NT. Jediná studie, která porovnávala stupeň adherence dětského pacienta k dietě při sledování lékařem nebo NT, neprokázala rozdíl ve výsledné adherenci k dietě (4). Náklady spojené s izolovaným sledováním NT jsou však podstatně nižší (4). Novými slibnými trendy se jeví e-learning a e-health, které v jedné studii prokázaly podobnou spokojenost pacientů a jejich zákonných zástupců a kvalitu života jako při fyzických ambulantních kontrolách a současně vedly ke snížení nákladů (5). Jiná studie prokázala lepší úroveň znalostí onemocnění pacienty po podstoupení interaktivních e-learningových kurzů (6).
- První kontrola pacienta od stanovení diagnózy by měla být za 3–6 měsíců. Časnější kontrola je doporučena při pochybnostech ohledně dodržování GFD, při těžkých poruchách růstu, přetrvávání příznaků a/nebo potřebě kontrolních odběrů dříve než po uplynutí uvedené doby. Následné kontroly by měly proběhnout po 6 měsících do dosažení normalizace hladin protilátek proti tkáňové transglutamináze (anti-tTGA) a poté každých 12–24 měsíců.
- Při ambulantních kontrolách se hodnotí:
 - přetrvávání nebo nový výskyt gastrointestinálních a extra-intestinálních příznaků onemocnění.
 - antropometrická data a dynamika růstových křivek.
 - hladina anti-tTGA IgA stejnou metodou jako při stanovení diagnózy. Normalizace anti-tTGA IgA se používá jako ukazatel slizničního hojení s vysokou pozitivní i negativní prediktivní hodnotou (7–9). K signifikantnímu poklesu anti-tTGA by mělo dojít do 3 měsíců od zahájení GFD.

Avšak v jedné studii hladiny anti-tTGA přetrvávaly nad 1× horní referenční mez laboratoře (ULN – upper laboratory norm) v 83,8 % a nad 10× ULN u 26,6 % dětí po uplynutí této doby (10). K normalizaci anti-tTGA a dosažení histopatologického hojení mohou být zapotřebí až dva roky (11–13). Dle některých zdrojů, zejména při totální atrofii sliznice, nemusí, i přes vysokou adherenci k GFD, dojít k normalizaci anti-tTGA ani po dvou letech od jejího zahájení (11).

- hladina anti-tTGA IgG u pacientů se selektivním deficitem IgA.
- krevní obraz a stav výživy. V době stanovení diagnózy mohou být nedostatky železa, kyseliny listové a/nebo vitamínu B₁₂. Při identifikaci insuficience některého mikronutrientu je nutné zahájení suplementace a kontrola jejich hladin do její normalizace.
- hladina vitamínu D. Některé studie prokázaly insuficienci až deficit tohoto vitamínu při CD (14, 15). Efekt GFD na jeho hladiny je nejasný. Při identifikaci nízkých hladin vitamínu D je indikována suplementace.
- transaminázy, nebo alespoň ALT. Játra jsou častým místem extra-intestinálních projevů CD a při přítomnosti elevace transamináz při stanovení diagnózy je nutné sledování jejich dynamiky (16).
- Při kontrolních vyšetřeních je ke zvážení hodnocení:
 - hormonů štítné žlázy. Riziko rozvoje autoimunitní tyreoiditidy v terénu CD je zvýšené (17), avšak stanovení hormonů této žlázy při absenci příznaků jejího onemocnění je kontroverzní (18).
 - hladin anti-HBV u dříve očkovanych jedinců. Při identifikaci nedostatečných hladin protilátek je indikováno přeočkování. U pacientů s CD je prokázána nižší humorální odpověď na vakcínu podanou v průběhu prvních 6 měsíců života (50 % pacientů s CD, 11 % zdravých kontrol) (19–21).
- Zatímco panuje všeobecná shoda stran nutnosti sledování adherence dětského pacienta k GFD, tak dosud chybí uznávaný zlatý standard k jejímu hodnocení.

Doporučuje se anamnestické hodnocení přítomnosti příznaků a jídelníčku a/nebo vyplnění dietních dotazníků a laboratorní testy.

- U dětí s poruchou růstu v rámci CD by mělo dojít ke zlepšení růstových parametrů během 6 měsíců od zahájení GFD (22). Dítě by mělo dosáhnout svůj očekávaný růstový potenciál v průběhu 1–2 let od nasazení GFD. Nedojde-li k signifikantnímu zlepšení výšky v průběhu jednoho roku od zahájení striktní GFD s dokumentovanou výbornou adherencí, je na místě rozšíření diferenciálně diagnostické rozvahy a doplnění endokrinologického vyšetření.
- U dětí s CD se může v době stanovení diagnózy vyskytovat sekundární laktózová intolerance v důsledku poškození střevní sliznice. Paušální nasazení bezlaktózové diety při absenci příznaků laktózové intolerance v době stanovení diagnózy se nedoporučuje. Je však nutno pamatovat, že se primární laktózová intolerance může manifestovat u pacienta se základní diagnózou CD podobně jako v populaci bez ní.
- K normalizaci anti-tTGA IgA by mělo dojít do 18–24 měsíců od zahájení přísné GFD (23). Nedojde-li k poklesu anti-tTGA IgA do 6–12 měsíců od zahájení GFD, je nutné přísné zhodnocení adherence k GFD. Důležité je hodnocení anti-tTGA IgA stejným testem od stejného výrobce.
- Nedoporučuje se standardní provádění re-biopsie tenkého střeva po stanovení diagnózy CD. Provedení kontrolní biopsie tenkého střeva lze ve velmi omezených případech, např. při pochybnostech o správnosti původní diagnózy nebo při podezření na jiné přidatné onemocnění kromě CD.
- Velice kontroverzním tématem je tzv. refrakterní CD, která je definována jako přetrvávající nebo rekurentní vilózní atrofie a/nebo malabsorpční symptomatologie i přes dodržování striktní GFD. Důkazy o existenci této formy celiakie jsou velice chabé a při podezření na ni je na místě zhodnocení ingesce lepku a event. společný výskyt jiných enteropatií, např. Crohnovy choroby, autoimunitní enteropatie, bakteriálního přerůstání, alergie na

bílkovinu kravského mléka a/nebo insuficienci slinivky břišní.

- Relativně častou problematickou situací je vyšetření dítěte na GFD, u kterého nebyla diagnóza CD stanovena řádně před jejím zahájením. V těchto případech by prvním krokem mělo být provedení HLA typizace znaků asociovaných s CD. Vzhledem k její vysoce negativní prediktivní hodnotě je při její negativitě diagnóza CD krajně nepravděpodobná (2). Při pozitivitě HLA typizace znaků asociovaných s CD je na místě re-expozice dítěte lepku, a to denním podáním 10–15 g lepku. Následně by se měla hodnotit dynamika anti-tTGA IgA po 1 měsíci a poté až 3 měsíce do celkové doby 12 měsíců. Časnější kontrola je indikována při rozvoji známek svědčících pro CD. Při přetrvávání negativy anti-tTGA i po roce od zahájení expozice lepku se povoluje dítěti dieta bez omezení lepku s kontrolní sérologií celiakie jednou ročně nebo po dvou letech. V případě rozvoje příznaků svědčících pro CD dříve.
- U pacientů se selektivním deficitem IgA se očekává potřeba delšího časového období k normalizaci sérologie celiakie

ve třídě IgG (24). Frekvence sledování těchto dětí je stejná jako u dětí s fyziologickými hodnotami IgA. Doporučuje se kontrola širší sérologie CD (anti-tTGA, anti-endomyziální protilátky (anti-EMA) a/nebo protilátky proti deamidovanému gliadinu (anti-DGP)).

- Nadále panují nejasnosti ohledně správného přístupu k pacientům s tzv. potenciální CD. Potenciální CD je definována jako přítomnost positivity sérologie CD a HLA znaků asociovaných s CD při fyziologické architektuře duodena. U symptomatických pacientů, jejichž příznaky mohou souviset s přísnem lepku, lze zvážit nasazení GFD ke zhodnocení jejího klinického efektu. Zůstane-li pacient s potenciální celiakií na dietě s obsahem lepku, tak jsou vhodné roční kontroly ke zhodnocení dynamiky růstu a stavu výživy, vč. kostního zdraví. Re-biopsie by se měla provést při rozvoji známek svědčících pro CD a/nebo signifikantní elevaci positivity sérologie CD.
- Při edukaci dětského pacienta a jeho zákonného zástupce stran stanovení diagnózy CD je zapotřebí informovat o stanovení této diagnózy způsobem, který

neponechává prostor pro pochybnosti o správnosti této diagnózy. Současně je nutné zdůrazňovat i při opakovaných návštěvách, že CD je celoživotním onemocněním a že jedinou známou léčbou je přísná GFD.

Závěr a shrnutí do praxe

Zatímco přístup k diagnostice CD je v evropských podmínkách dlouhodobě známý, dosud panovaly nejasnosti ohledně ideálního přístupu ke sledování dětí s tímto onemocněním po stanovení diagnózy. Díky recentně publikovanému stanovisku ESPGHAN je přístup ke sledování přehlednější. Pravidelné kontroly dětí s tímto onemocněním jsou důležité i po stanovení diagnózy ke zhodnocení adherence k dietě, vymizení příznaků onemocnění a růstových a laboratorních parametrů a k aktivnímu vyhledávání nejčastěji asociovaných onemocnění. Sledování těchto dětí by mělo probíhat dostatečně zkušeným gastroenterologem v oblasti celiakie. Úloha sledování NT se jeví jako slibná.

Tato článek vznikl za podpory grantu Ministerstva zdravotnictví ČR RVO VFN 64165/2012.

LITERATURA

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol.* 2012;54:136-160.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol.* 2020;70(1):141-156.
3. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, et al. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol.* 2022;75(3):369-386.
4. Johansson K, Malmberg Hard af Segerstad E, Martensson H, et al. Dietitian visits were a safe and cost-effective form of follow-up care for children with coeliac disease. *Acta Pediatr.* 2019;108:676-680.
5. Vriezinga S, Borghorst A, van den Akker-van Marle E, et al. E-Healthcare for celiac disease - A multicenter randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2018;195:154-160.e7.
6. Connan V, Marcon MA, Mahmud FH, et al. Online education for gluten-free diet teaching: Development and usability testing of an e-learning module for children with concurrent celiac disease and type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2019;20:293-303.
7. Silvester JA, Kurada S, Szawajcer A, et al. Tests for serum transglutaminase and endomysial antibodies do not detect most patients with celiac disease and persistent vilous atrophy on gluten-free diets: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153:689-107.e1.
8. Husby S, Bai JC. Follow up of coeliac disease. *Gastroenterol Clin N Am.* 2019;48:127-136.
9. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical practice update on the diagnosis and monitoring of celiac disease: changing utility of serology and histologic measures: expert review. *Gastroenterology.* 2019;156:885-889.
10. Petroff D, Wolf J, Richter T, et al. Antibody concentrations decrease 14-fold in children with celiac disease on a gluten-free diet but remain high at 3 months. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:1442-1449.e5.
11. Gidrewicz D, Trevenen CL, Lyon M, et al. Normalization time of celiac serology in children on a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:362-367.
12. Sansotta N, Alessio MG, Norsa L, et al. Trend of antitissue transglutaminase antibody normalization in children with celiac disease started on Gluten-Free Diet: a comparative study between chemiluminescence and ELIS serum assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:37-41.
13. Blansky B, Hintze Z, Alhassan E. Lack of follow-up of pediatric patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:2603-2604.
14. Zingone F, Ciacci C. The value and significance of 25(OH) and 1,25(OH) vitamin D serum levels in adult coeliac patients: A review of the literature. *Dig Liver Dis.* 2018;50:757-760.
15. Lionetti E, Galeazzi T, Dominijanni V, et al. Lower level of plasma 25-hydroxyvitamin D in children at diagnosis of celiac disease compared with healthy subjects: a case-control study. *J Pediatr.* 2021;228:132-137.e1.
16. Snyder J, Butzner D, DeFelice AJ, et al. Evidence-informed expert recommendations for the management of celiac disease in children. *Pediatrics.* 2016;138:e20153147.
17. Assa A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, et al. Large population study shows that adolescents with celiac disease have an increased risk of multiple autoimmune and non-autoimmune comorbidities. *Acta Pediatr.* 2017;106:967-972.
18. Wessels M, van Veen II, Vriezinga SL, et al. Complementary serologic investigations in children with celiac disease is unnecessary during follow-up. *J Pediatr.* 2016;169:55-60.
19. Rousseff T, Claeys T, Vande Vijver E, et al. Hepatitis B virus vaccination and revaccination response in children diagnosed with coeliac disease: a multicentre prospective study. *Acta Gastroenterol Belg.* 2019;82:27-30.
20. Urganci N, Kalyoncu D. Response to hepatitis A and B vaccination in pediatric patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:408-411.
21. Anania C, Olivero F, Spagnolo A, et al. Immune response to vaccines in children with celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3205-3213.
22. Zung A, Kori M. Lack of association between seroconversion and catch-up growth in children with celiac disease. *J Pediatr Endocrinol Met.* 2012;25:131-137.
23. Hogen Esch CE, Wolters VM, Gerritsen SA, et al. Specific celiac disease antibodies in children on a gluten-free diet. *Pediatrics.* 2011;128:547-552.
24. López RV, Cid CM, García GR, et al. Influence of the 2012 European guidelines in diagnosis and follow-up of coeliac children with selective IgA deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71:59-63.