

Choroba trzewna – patogeneza, diagnostyka, leczenie i możliwości działań profilaktycznych

Celiac disease – pathogenesis, diagnostics, treatment and prevention possibilities

HANNA GIEZOWSKA, DARIUSZ GIEZOWSKI

Zdrojowa Clinic – Lubuskie Centrum Gastroenterologii i Hepatologii w Zielonej Górze

Choroba trzewna (celiakia, celiac disease, CD) jest przewlekłą chorobą o podłożu genetycznym wywołaną nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną organizmu na spożywany gluten – białko znajdujące się z ziarnach zbóż. Obraz kliniczny choroby jest bardzo zróżnicowany. Nowe rozpoznania w 60% dotyczą osób dorosłych, u których dominują postaci atypowe choroby trzewnej, często bez dolegliwości ze strony układu pokarmowego. Do najczęstszych objawów należą zmiany skórne, nisko wzrost, osteoporoza, niepłodność, zaburzenia neurologiczne i psychiczne oraz niedokrwistość i podwyższenie aktywności transaminaz w surowicy. Opracowanie i zastosowanie nowych i specyficznych testów serologicznych oraz badań genetycznych i prowadzonych na szeroką skalę badań epidemiologicznych przyczyniło się do lepszego zrozumienia istoty choroby trzewnej. Dotychczas jedyną w pełni akceptowaną metodą leczenia pozostaje dieta bezglutenowa. Trwają badania nad innymi metodami terapii. Ostatnie lata przyniosły wzrost zainteresowania możliwościami zapobiegania celiakii poprzez wcześniejsze wprowadzenie ekspozycyjnych dawek glutenu dzieciom w 5-6 miesiącu życia.

Słowa kluczowe: choroba trzewna, dieta bezglutenowa, profilaktyka

Celiac disease (CD) is a chronic genetic disease, caused by an incorrect immunological response of the organism towards gluten – protein found in grains. Clinical picture of the disease is very differentiated. In 60% it is diagnosed in adults with the atopic version of CD, very often without any noticeable gastrointestinal problems. The most frequent symptoms are skin changes, low body height, osteoporosis, infertility, neurological and psychological disorders, anemia and elevated activity of serum transaminases. Composition and application of new specific serologic tests has helped to better understand the disease. The only fully accepted treatment is the gluten-free diet. The research on other methods of treatment continues. Recently the methods of celiac disease prevention have focused on an earlier introduction of gluten exposure doses in children aged 5-6 months.

Key words: celiac disease, gluten-free diet, prevention

© Probl Hig Epidemiol 2014, 95(4): 823-826

www.phie.pl

Nadesłano: 10.12.2014

Zakwalifikowano do druku: 14.12.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Dariusz Giezowski
Zdrojowa Clinic – Lubuskie Centrum Gastroenterologii i Hepatologii
ul. Zdrojowa 2, 65-142 Zielona Góra
tel. 68 320 37 55, 607 201 202, fax 68 478 55 88
e-mail: d.giezowski@interia.pl

Choroba trzewna (celiakia, *celiac disease* – CD) jest trwającą całe życie chorobą zapalną jelita cienkiego o podłożu autoimmunologicznym spowodowaną spożywaniem glutenu, występującą u osób z predyspozycją genetyczną.

Historia CD jest nierozdzielnie związana z uprawą zbóż przez człowieka zapoczątkowaną około 9500 lat p.n.e. Na przełomie I i II wieku n.e. grecki lekarz Areteusz z Kapadocji opisał zespół niedożywienia z przewlekłą biegunką [1]. Badania angielskiego lekarza Samuela Gee żyjącego w XIX wieku n.e. doprowadziły do ustaleń dietetycznych eliminujących częściowo produkty pochodzenia zbożowego u osób z objawami o charakterze enteropatii. Dopiero jednak w 1952 r. wykazano, że czynnikiem odpowiedzialnym za charakterystyczne objawy ze strony przewodu pokarmowego

jest gluten [2]. W latach 60. XX wieku udowodniono dziedziczny charakter choroby. W 1983 r. polski uczony Tadeusz Chorzeński wskazał w swoich badaniach na autoimmunologiczne podłoże celiakii [3].

CD jest chorobą występującą zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Obecnie najczęściej wykrywa się CD u osób między 40 i 50 rokiem życia. Najnowsze badania wykazują, że częstość zachorowań wynosi ok. 1% populacji (częstość występowania w Europie 1:80-1:300). U osób dorosłych CD jest rozpoznawana po ok. 10 latach od pojawienia się pierwszych objawów choroby [4].

Gluten należy do białek zbożowych zwanych prolaminami. Nieprawidłowa reakcja immunologiczna zostaje zainicjowana zwłaszcza przez następujące frakcje prolamin: gliadynę zawartą w pszenicy, sekalinę znajdującą się w życie i hordeinę występującą

w jęczmieniu. Sprawą dyskusyjną jest negatywne oddziaływanie na układ immunologiczny aweniny – białka występującego w owsie [5, 6]. Efektem sprawnego działania glutenu jest reakcja zapalna tocząca się w obrębie błony śluzowej jelita cienkiego, prowadząca do zaniku kosmków jelitowych odpowiedzialnych w warunkach fizjologicznych za prawidłowe wchłanianie składników pokarmowych. W wyniku uszkodzenia błony śluzowej jelita wchłanianie pokarmów jest upośledzone, dochodzi do niedożywienia organizmu i wystąpienia różnych dolegliwości.

Do charakterystycznych objawów CD należą zaburzenia funkcjonowania przewodu pokarmowego pod postacią biegunki, wzdęć, braku apetytu, powiększenia obwodu brzucha, zahamowania przyrostu masy ciała u dzieci lub spadku masy ciała u dorosłych.

Obecnie celiakia ma zazwyczaj przebieg nietypowy i częściej jest rozpoznawana wśród dorosłych, niż u dzieci. Około 60% nowych rozpoznań dotyczy właśnie dorosłych.

Klasyczną postać CD opisał w 1953 r. Willem Dickie. Typowy wiek określono na 6-24 miesiąc życia, objawy chorobowe pojawiały się po 4-6 tygodniach od wprowadzenia do diety produktów mącznych; ze strony przewodu pokarmowego dominowała przewlekła biegunka tłuszczowa, bóle brzucha, wzdęcie. Ponadto obserwowano wtórne objawy zespołu złego wchłaniania: upośledzenie rozwoju somatycznego, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, skłonność do infekcji, w badaniach laboratoryjnych niskie stężenie białka, wapnia, niedokrwistość z niedoboru żelaza, niedobór witamin A, D, E, K, kwasu foliowego, często podwyższona aktywność aminotransferaz [1].

Wśród dzieci w wieku szkolnym dominuje postać CD ze słabo wyrażonymi objawami typowymi dla postaci klasycznej, za to występują objawy mniej typowe: niski wzrost i niedobór masy ciała, brak apetytu, bóle brzucha, nieprawidłowe wypróżnienia, osteopenia, afty w jamie ustnej, zapalenie języka, zapalenie kąćków ust, opóźnienie miesiączkowania, trudności w nauce, ADHD^{1/}, depresja, bóle głowy, mięśni i stawów.

Wśród dorosłych i osób starszych CD manifestuje się w sposób atypowy, a chorobę wykrywa się zazwyczaj przypadkowo. W tej grupie wiekowej obserwuje się często objawy zespołu jelita drażliwego (IBS)^{2/}, ubytek masy ciała, ale także otyłość i zaparcie, afty w jamie ustnej, zapalenie kąćków ust i języka, opryszczkowe zapalenie skóry, łysienie plackowate, bóle mięśni i stawów, osteoporozę, objawy ze strony układu nerwowego takie jak depresja, padaczka, autyzm, migrena, schizofrenia, otępienia, ze strony układu płciowego – zaburzenia miesiączkowania, bezpłodność, poro-

nienia, przedwczesna menopauza, ze strony układu krwiotwórczego – niedokrwistość z niedoboru żelaza, kwasu foliowego, trombocytoza [7].

CD często współwystępuje z innymi chorobami: cukrzycą typu 1 (5-8%), autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (4-5%), autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (6,4%), zapaleniem stawów (6,6%), chorobą Addisona (7,9%), zespołem Sjögrena (5%), zespołem Downa (5-12%), niedoborem IgA (2-8%) [8, 9].

Należy zwrócić uwagę na większą częstość występowania nowotworów u nieleczonych osób dorosłych z CD – wynosi ona 8-21%, prawie połowę stanowią chłoniaki. Ryzyko rozwoju chłoniaka jelita u chorych z CD jest 40-krotnie większe niż w ogólnej populacji. Stosowanie diety bezglutenowej przez 5 lat redukuje ryzyko wystąpienia nowotworu do poziomu obserwowanego w ogólnej populacji.

Kluczową rolę w patogenezie CD odgrywa enzym transglutaminaza tkankowa, która modyfikuje postać gliadyny za pomocą dwóch reakcji: deaminacji w wyniku której powstają tzw. deamidowane peptydy gliadyny – DPG oraz transamidacji, która przekształca gliadynę w lizynę. Powstałe w wyniku tego procesu białko jest bardziej immunogenne i w efekcie wywołuje odpowiedź immunologiczną z powstaniem przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej – anty tTG oraz przeciwciała przeciw deamidowanym peptydom gliadyny – anty DGP [9]. Są to podstawowe markery serologiczne służące do diagnozowania i monitorowania przebiegu celiakii. W surowicy chorych z CD wykrywa się także przeciwciała przeciw endomysium – anty EMA. Należy podkreślić, że wymienione testy laboratoryjne cechują wysoka czułość i swoistość.

Drugim ważnym czynnikiem odgrywającym rolę w patogenezie CD jest występowanie ściśle określonych genów kodujących cząsteczki HLA klasy II. CD występuje u osób posiadających jeden z dwóch rodzajów haplotypów: HLA-DQ2 – 90-95% chorych z CD oraz HLA-DQ8 występujących u 5-10% chorych z CD. Receptory będące produktem tych genów wiążą mocniej peptydy gliadyny niż inne formy tego receptora, co powoduje aktywację limfocytów T CD4 i w następstwie nieprawidłową odpowiedź immunologiczną prowadzącą do wydzielania prozapalnych cytokin niszczących enterocyty, w efekcie czego dochodzi do uszkodzenia kosmków jelitowych jelita cienkiego [10, 11].

Zmiany histopatologiczne błony śluzowej jelita cienkiego w przebiegu celiakii opisywane są w skali Marsha zmodyfikowanej przez Oberhubera w 1999 r. Stopień 0 opisuje prawidłowy obraz błony śluzowej jelita cienkiego. W stopniu I widoczne są w obrazie mikroskopowym nacieki zapalne w obrębie błony śluzowej – charakterystyczne dla fazy utajonej (latentnej) CD. Stopień II opisywany jest jako faza

^{1/} Attention Deficit Hyperactivity Disorder – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

^{2/} Irritable Bowel Syndrome – IBS

hiperplastyczna – obraz typowy dla postaci niemej CD. Stopień III skali Marsha to zmiany zanikowe błony śluzowej charakterystyczne dla klasycznej postaci CD. Materiał do badania histopatologicznego pobierany jest podczas badania endoskopowego (gastroduodenoskopia) z opuszki dwunastnicy – 1 wycinek i dalszej części dwunastnicy – 4 wycinki [10].

Nadwrażliwością na gluten określanym jest stan, w którym nie stwierdza się serologicznych i histologicznych wykładników CD, natomiast zastosowanie diety bezglutenowej skutkuje ustąpieniem dolegliwości klinicznych. Niektórzy autorzy klasyfikują nadwrażliwość na gluten jako wstępną łagodną postać CD, inni uważają, że jest to odrębna choroba związana ze spożywaniem glutenu, o niewyjaśnionym patomechanizmie i bogatej symptomatologii klinicznej [12].

Jedyną akceptowaną powszechnie metodą leczenia CD jest eliminacja glutenu z pożywienia. W sytuacjach niezadowolającej poprawy klinicznej, serologicznej czy także histopatologicznej przy stosowaniu leczenia dietetycznego, należy rozważyć potrzebę zastosowania innych metod terapii. Dotyczy to głównie osób starszych, u których przez wiele lat trwania choroby nie stosowano eliminacji glutenu oraz przede wszystkim homozygot HLA-DQ2 [13].

W farmakoterapii zastosowanie znajdują glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne. Badana jest także przydatność stosowania egzogennych enzymów proteolitycznych nasilających hydrolizę glutenu na drobne, mniej immunogenne peptydy [14].

Alternatywnym postępowaniem do proteolizy może być wiązanie fragmentów glutenu przez doustnie podawane substancje, które obniżają jego podatność na trawienie i zapobiegają powstawaniu immunogennych peptydów.

Trwają badania nad antagonistami zonuliny, której przypisuje się rolę w zwiększaniu przepuszczalności jelita cienkiego. Obiecująca jest także immunoterapia (odczulanie) prototypem szczepionki zawierającej peptydy glutenu rozpoznawane przez cząsteczki HLA-DQ2.

W przyszłości zastosowanie mogłyby znaleźć także inhibitory transglutaminazy tkankowej 2, inhibitory Rho-kinazy, agoniści receptorów CCR9. Potencjalne zastosowanie w leczeniu CD mogą także znaleźć leki biologiczne – przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw CD3, IFN- γ , CD20, IL-15 [15].

Rozpoznanie CD według najnowszych wytycznych *European Society or Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) z 2012 r. u pacjentów z objawami sugerującymi chorobę, u których stwierdza się: obecność przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej (anty tTG) w klasie IgA w stężeniu ponad 10-krotnie przewyższającym górną granicę normy, przeciwciała przeciw endomysium

(anty EMA) oraz obecność haplotypu HLA-DQ2 lub HLA DQ8 w badaniach genetycznych, jest ustalane bez konieczności wykonania biopsji jelita cienkiego [16].

W przypadku niedoboru w surowicy przeciwciał klasy IgA należy oznaczyć deamidowane peptydy diadyny – DGP w klasie IgG, ewentualnie przeciwciała anty tTG w klasie IgG lub anty EMA IgG. W przypadku wyników dodatnich należy wykonać biopsję dwunastnicy i ocenić morfologię błony śluzowej jelita cienkiego w skali Marsha.

W diagnozowaniu CD pomocne są: oznaczanie stężenia hemoglobiny, żelaza, kwasu foliowego, wapnia, witamin D i K oraz albumin. U chorych z CD wartości wszystkich z wymienionych parametrów zwykle są obniżone [7].

Bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na wczesne wykrycie CD jest wykonywanie serologicznych badań przesiewowych u pacjentów z objawami sugerującymi celiakię, u pacjentów z nietypowymi objawami oraz u pacjentów z grupy ryzyka rozwoju celiakii, tj. krewnych I stopnia (10% choruje na CD) i osób z chorobami często współistniejącymi z CD.

Obserwowana w ostatnich latach zmienność manifestacji klinicznych CD modyfikowana jest prawdopodobnie czynnikami środowiskowymi: żywieniem, zmianą mikrobiomu jelit związaną z infekcjami, zwiększoną przepuszczalnością błony śluzowej jelita, czy też czynnikami epigenetycznymi.

W ostatnich latach znacznej poprawie uległa jakość i dostęp do podstawowych produktów bezglutenowych. Nadal istotnym problemem jest nieprzestrzeganie diety bezglutenowej, co dotyczy nawet 20-80% pacjentów.

Niezależnie od postaci klinicznej CD nieprzestrzeganie diety prowadzi do licznych powikłań, w tym do osteoporozy, chorób nowotworowych, a ostatnio coraz częściej zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy u pacjentów z CD.

Szeroko zakrojone badania wykazały, że wcześniejsze wprowadzenie niewielkich ilości glutenu zmniejsza ryzyko zachorowania na celiakię. Profilaktyka ta polega na diecie bezglutenowej u noworodków do 9-10 miesiąca życia. Wczesniej natomiast wprowadza się jedynie dawki ekspozycyjne glutenu czyli 2-3 gramy glutenu (1/2 łyżeczki kaszy manny lub kleiku pszennego) w 100 ml posiłku, raz dziennie, przez okres dwóch miesięcy. Po tym okresie podajemy zdwojoną dawkę (4-6 gramów) przez kolejne dwa miesiące. Jeśli po tym okresie dziecko nie ma objawów choroby trzewnej, można podawać mu produkty glutenowe bez ograniczeń. Dawkę ekspozycyjną należy wprowadzać w zależności od sposobu karmienia noworodka – w 5 miesiącu życia u dzieci karmionych piersią i w 6 miesiącu u dzieci karmionych sztucznie [17].

Piśmiennictwo / References

1. Guandalini S. A Brief History of Celiac Disease. Impact, A publication of The University of Chicago Celiac Disease Center 2007, 7(3): 1-2.
2. Anderson CM, French JM, Sammons HG, Frazer AC, et al. Coeliac disease; gastrointestinal studies and the effect of dietary wheat flour. *Lancet* 1952, 1(6713): 836-42.
3. Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann NY Acad Sci* 1983, 420: 325-34.
4. Schuppan D, Dennis MD, Kelly CP. Celiac disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and nutritional management. *Nutr Clin Care* 2005, 8: 54-69.
5. Iwańczak F (red). *Gastroenterologia dziecięca. Wybrane zagadnienia*. Borgis, Warszawa 2003: 142-157.
6. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterol* 2005, 128: 121-127.
7. Szczeklik A (red). *Choroby wewnętrzne. MedPrakt*, Kraków 2010.
8. 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.
9. Rubio-Tapia A, Hill ID, Ciarán P, Kelly CP, et al. Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013, 108: 656-676.
10. Iwańczak B, Iwańczak F. Nowe wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia choroby trzewnej u dzieci i młodzieży. *Prz Gastroenterol* 2012, 7(4): 185-191.
11. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007, 147(5): 294-302.
12. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: take „no man’s land” of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2009, 104(6): 1587-94.
13. Mearin ML, Biemond I, Pena AS, Polanco I, Vazquez C. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* 1983, 24: 532-537.
14. Tye-Din JA, Anderson RP, French RA, Brown GJ, Hodsman P, Siegel M, et al. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo. *Clin Immunol* 2010, 134: 289-295.
15. Solid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med* 2011, 269: 604-613.
16. Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012, 54(1).
17. Santorek-Strumiłło E. Celiakia. <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitocienkie/show.html?id=54362>