Celiakia

Ariel A. Benson, James Aisenberg

Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

KLUCZOWE ZAGADNIENIA

- Celiakia jest chorobą autoimmunologiczną obejmującą głównie jelito cienkie. Jest to nieprawidłowa reakcja organizmu na gluten u osób genetycznie do tego predysponowanych.
- Celiakia dotyczy osób na całym świecie, występuje u około 1% dorosłych w krajach zachodnich, choć częstość jej diagnozowania jest rzadsza.
- Celiakia charakteryzuje się zmianami w obrazie histopatologicznym jelita cienkiego. Zwykle jest związana z nieprawidłowymi wynikami badań serologicznych, zmiany ustępują po zastosowaniu diety bezglutenowej (*gluten-free diet* – GFD).
- Zwykle celiakia objawia się bólami brzucha, utratą masy ciała oraz biegunką. U niektórych osób występują inne objawy, takie jak niedokrwistość z niedoboru żelaza, osteoporoza lub zmęczenie.
- Do 30% pacjentów nie reaguje na zmianę diety na bezglutenową, zwykle z powodu jej niewłaściwego przestrzegania.

1. Wstęp

Definicja choroby

- Celiakia to choroba autoimmunologiczna o podłożu genetycznym, charakteryzująca się nieprawidłową reakcją organizmu na spożycie glutenu. Objawy celiakii to upośledzone wchłanianie składników odżywczych, biegunka, ból brzucha oraz objawy ogólnoustrojowe. Celiakia związana jest ze zwiększoną umieralnością oraz zwiększonym ryzykiem nowotworzenia. Choroba może rozwinąć się zarówno w dzieciństwie, jak i w okresie dorosłości. Do ustalenia rozpoznania konieczne jest wykonanie biopsji jelita.
- Po zdiagnozowaniu celiakii na podstawie występujących objawów, wyników histopatologicznych z biopsji dwunastnicy i wyników serologicznych można zastosować leczenie w postaci diety bezglutenowej. Ustąpienie objawów i normalizacja wcześniej wymienionych badań następuje po kilku tygodniach lub miesiącach.
- Celiakia oporna na leczenie, występująca w przypadku braku reakcji na dietę bezglutenową, dotyczy około 5% pacjentów.

Zapadalność/chorobowość

- W Stanach Zjednoczonych i w Europie celiakia występuje u około 1% populacji, z czego w większości przypadków są to osoby o pochodzeniu północnoeuropejskim.
- Celiakię odnotowuje się również na Środkowym Wschodzie, w Azji, Ameryce Południowej i Afryce Północnej, chociaż w tych regionach częstość występowania nie jest dokładnie znana.

Wpływ ekonomiczny

- Nie ma wystarczającej ilości danych dotyczących bezpośrednich lub pośrednich kosztów leczenia tej choroby (np. dni absencji w pracy lub komplikacji, takich jak złamania osteoporotyczne).
- Badanie populacyjne z próbą kontrolną w Olmsted County, MN wykazało, że pacjenci z celiakią, która nie została jeszcze rozpoznana, generowali wyższe koszty opieki medycznej (średnio o 3964 dolary w ciągu 4 lat), koszty te zmniejszyły się średnio o 1800 dolarów/rok po zdiagnozowaniu choroby.

Etiologia/patogeneza

- Narażenie osób genetycznie predysponowanych na działanie gliadyny, głównego składnika białka pszenicy, żyta oraz jęczmienia, wywołuje nieprawidłową swoistą i wrodzoną odpowiedź immunologiczną ze strony jelita cienkiego.
- Transglutaminaza tkankowa deaminuje gliadynę, a białko powstałe w wyniku tej reakcji jest bardziej immunogenne.
- Peptydy gliadyny prezentowane są limfocytom T powiązanym z cząsteczkami ludzkiego antygenu leukocytarnego HLA-DQ2 lub HLA-DQ8 na powierzchni komórki prezentującej antygen.
- Aktywacja limfocytów T CD4+ wrażliwych na gliadynę skutkuje wzmocnieniem lokalnej odpowiedzi immunologicznej.
- Taka nieprawidłowa aktywacja powoduje uszkodzenie nabłonka, rozrost krypt i zanik kosmków.
- Ponad 95% osób z celiakią posiada gen *HLA-DQ2* lub *HLA-DQ8*, jednak tylko u około 6% osób z powyższymi allelami rozwija się celiakia.
- Inne (nieznane) czynniki środowiskowe mogą mieć wpływ na celiakię; badania nad bliźniętami jednojajowymi wykazały współczynnik zgodności występowania choroby < 50%.

Czynniki predykcyjne/ryzyka

- Krewny pierwszego stopnia z celiakią.
- Pochodzenie północnoeuropejskie.
- Cukrzyca typu 1.
- Niedokrwistość z niedoboru żelaza.
- Osteoporoza.
- Choroba autoimmunologiczna tarczycy.
- Niedobór immunoglobuliny A (IgA).
- Płeć (żeńska > męska).
- Opryszczkowate zapalenie skóry.
- Zespół Turnera.
- Zespół Downa.

2. Profilaktyka

Badania przesiewowe

- Nie zaleca się badań przesiewowych pod kątem występowania celiakii u pacjentów bez objawów i ze średnim stopniem ryzyka.
- Badania przesiewowe u osób bez objawów choroby są zalecane w grupie wysokiego ryzyka (np. celiakia w rodzinie, osteoporoza, niedobór żelaza).

Profilaktyka pierwotna

- Unikanie przyjmowania gliadyny w ciągu pierwszych 4 miesięcy życia oraz karmienie piersią może zmniejszyć ryzyko wystąpienia celiakii.
- Unikanie glutenu może zapobiec rozwojowi celiakii. Jednak z uwagi na koszty związane z odstawieniem glutenu opcja ta nie jest zalecana.

Profilaktyka wtórna

- Jedynym sposobem na zapobiegnięcie nawrotowi objawów celiakii jest ścisłe przestrzeganie diety bezglutenowej.
- W przypadku celiakii opornej na leczenie (rzadkie przypadki) konieczne może być zastosowanie immunomodulatora wraz z dietą bezglutenową.

3. Rozpoznanie

KLUCZOWE ZAGADNIENIA/PODSTAWOWE RADY

- Celiakia pozostaje często nierozpoznana przez lata, dlatego przy diagnostyce eliminacyjnej należy o niej zawsze pamiętać.
- Chociaż u pacjentów z celiakią zwykle występują biegunka, bóle brzucha i utrata wagi, o chorobie świadczyć mogą też inne mniej specyficzne objawy, takie jak zmęczenie, niedokrwistość, osteoporoza oraz inne dolegliwości ze strony układu pokarmowego.
- Badanie przedmiotowe ujawnia na ogół mniej oczywiste objawy ze strony przewodu pokarmowego i/lub objawy ogólnoustrojowe, takie jak utrata masy ciała.
- Przy podejrzeniu celiakii należy wykonać badania serologiczne.
- Złotym standardem w diagnozowaniu celiakii jest wykonanie biopsji jelita cienkiego podczas gastroskopii.

Rozpoznanie różnicowe

- Objawy świadczące o celiakii są zróżnicowane, dlatego rozpoznanie różnicowe obejmuje różne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (*gastrointestinal* – GI).

Rozpoznanie różnicowe	Cechy
Zespół jelita nadwrażliwego/ zaburzenia czynnościowe jelit	• Badania serologiczne; biopsja jelita cienkiego
Nietolerancja glutenu	• Zmniejszenie nasilenia objawów przy zastosowaniu GFD • Badania serologiczne, biopsja jelita cienkiego
Sprue tropikalna	• Wizyta w regionie endemicznym • Poprawa po antybiotykoterapii
Choroba Leśniowskiego-Crohna	• Brak specyficznych dla celiakii zmian histopatologicznych i serologicznych • Proces obejmuje całą grubość ściany jelita • Przetoki, ropnie lub zwężenia • Zwężenie światła jelita widoczne w badaniu radiologicznym
Giardioza/salmonelloza	• Badanie kału • Reakcja na antybiotyki empiryczne • Diagnostyka serologiczna celiakii/biopsja
Zapalenie dwunastnicy	• Wywiad w kierunku zażywania NLPZ lub infekcji *Helicobacter pylori* • Poprawa przy stosowaniu leków hamujących wydzielanie kwasu żołądkowego • Serologia
Nietolerancja laktozy	• Unikanie nabiału prowadzi do złagodzenia objawów • Dodatni wodorowy test oddechowy (może być wtórna do celiakii)
Rozrost flory bakteryjnej jelita cienkiego	• Operacje na jelicie cienkim, zaburzenia czynnościowe, uchyłkowatość • Dodatni test oddechowy • Reakcja na empirycznie dobrane antybiotyki

Rozpoznanie różnicowe	Cechy
Eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit	• Naciek eozynofilowy w biopsji • Eozynofilia

Typowe objawy

- Typowo dorosły pacjent z celiakią może zgłaszać przewlekłą biegunkę o małym nasileniu jako jedyny z objawów ze strony przewodu pokarmowego, takich jak ból brzucha, nudności, wzdęcia. Chory może skarżyć się na niespecyficzne objawy ogólnoustrojowe, takie jak osłabienie, spadek apetytu, spadek masy ciała oraz apatia. Objawy te często mogły trwać od dłuższego czasu (przez lata), a w związku z nimi pacjent był już konsultowany z innymi specjalistami.
- Duża grupa chorych zgłasza się do swojego lekarza wyłącznie z powyższymi objawami ogólnoustrojowymi lub tylko z niespecyficznymi objawami z przewodu pokarmowego. W takich przypadkach u osób z czynnikami ryzyka należy wykonać badania serologiczne.
- Z uwagi na wzrost świadomości w zakresie celiakii, osoby z niedokrwistością, nieprawidłowościami w wynikach enzymów wątrobowych oraz niedoborem witaminy D kierowane są na badania mające na celu wykluczenie celiakii. Celiakia może być również rozpoznawana przypadkowo podczas gastroskopii wykonywanej z innych wskazań.

Rozpoznanie kliniczne

Wywiad

- Wywiad rodzinny w kierunku chorób przewodu pokarmowego.
- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka (luźne lub częste stolce), wzdęcia, nudności, utrata apetytu oraz bóle brzucha.
- Objawy ogólnoustrojowe.
- Nawyki żywieniowe, takie jak spożycie pszenicy, nabiału lub innych znanych substancji drażniących, jak kofeina, alkohol, sztuczne słodziki itp.
- Powiązanie objawów ze spożyciem określonych pokarmów.
- Choroby współistniejące, takie jak osteoporoza, choroby tarczycy lub cukrzyca typu 1.

Badanie przedmiotowe

- Ogólny wygląd (Czy pacjent jest bardzo szczupły lub blady?).
- Badanie układu sercowo-naczyniowego (tachykardia sugerująca niedokrwistość lub hipowolemia?).
- Badanie jamy brzusznej (wzdęcia, bolesne napięcie w jamie brzusznej?).
- Badanie skóry/jamy ustnej (wysypka, łatwość złuszczania? Czy błony śluzowe są suche?).
- Badanie neurologiczne (Czy występują objawy neuropatii lub drżenia?).
- Ocena stanu psychicznego (Czy pacjent jest apatyczny lub depresyjny?).
- Badanie odbytu (krwawienie? – sugerujące nieswoiste zapalenie jelit).

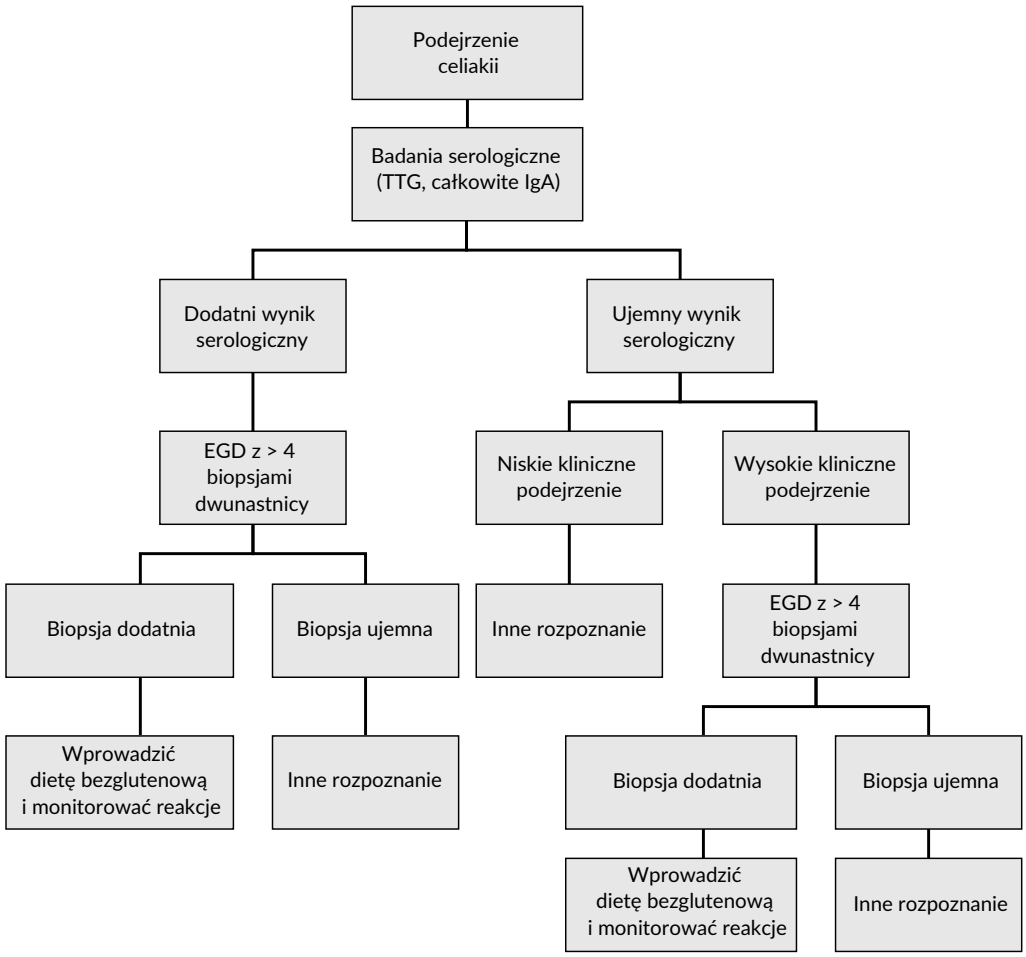
Przydatne decyzje kliniczne i kalkulatory (algorytm 24.1)

- W przypadku podejrzenia celiakii zaleca się najpierw wykonanie testów serologicznych.
- W przypadku wyników dodatnich rozpoznanie należy potwierdzić, wykonując biopsję jelita cienkiego.
- W przypadku niskiego do średniego ryzyka wystąpienia choroby oraz ujemnych testów serologicznych celiakia jest mało prawdopodobna i badania należy przeprowadzać pod kątem innych chorób.
- W przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia celiakii należy wykonać biopsję, nawet jeżeli wynik serologiczny jest ujemny.

Klasyfikacja stopnia nasilenia choroby

- **Celiakia utajona:** dodatni wynik badań serologicznych i obraz histopatologiczny odpowiadający celiakii przy braku objawów.
- **Celiakia jawna:** dodatni wynik badania histopatologicznego w przypadku typowych objawów klinicznych oraz brak innych powodów zaniku kosmków.
- **Celiakia w remisji:** nieprawidłowości w obrazie histopatologicznym, badaniach sero-

Algorytm 24.1. Diagnozowanie celiakii



logicznych i objawy, które reagują na wprowadzenie diety bezglutenowej (zwykle) lub (rzadziej) wprowadzenie diety oraz immunomodulatora.
- **Celiakia oporna na leczenie:** nie reaguje na wprowadzenie diety bezglutenowej (GFD).

Diagnostyka laboratoryjna

- Ogólna:
  - Morfologia.
  - Poziom witamin i minerałów w surowicy – w tym żelaza, witaminy B_{12}, kwasu foliowego oraz witaminy D.
  - Poziom immunoglobulin (wykluczyć niedobór IgA).
  - Badanie funkcji tarczycy.
- Badania pod kątem celiakii:
  - Oznaczenie przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej (*tissue transglutaminase* – TTG) metodą ELISA, wykonane z krwi obwodowej jest często stosowane do diagnostyki celiakii, ponieważ jest łatwe do przeprowadzenia i cechuje się dużą czułością. Poprzez oznaczenie TTG dokonuje się pomiaru przeciwciał IgA i tym samym nie będzie to skuteczne w przypadku osób z niedoborem IgA. Należy zbadać całkowity poziom IgA.
- Inne testy serologiczne, takie jak przeciwciała antygliadynowe, są mniej skuteczne niż badanie TTG.
- Oznaczanie TTG służy do oceny przestrzegania diety bezglutenowej, ponieważ mniejsza ekspozycja na antygen z czasem prowadzi do normalizacji miana tych przeciwciał.