Extraintestinální projevy celiakie

MUDr. Iva Hoffmanová, Ph.D.

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

K práci Vacková Z. Celiakie dospělých. Vnitř Lék 2020; 66(2): 116–120.

Celiakie je autoimunitní enteropatie, kterou vyvolává konzumace lepku u geneticky predisponovaných jedinců. Hlubší porozumění definici celiakie umožní pochopení klinických souvislostí této nemoci.

Genetická predispozice k celiakii je komplexní a je určována nejen HLA geny (99 % celiaků je nositeli genů HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8), ale i non-HLA geny (1).

Účast zejména HLA genů vysvětluje, proč se celiakie vyskytuje častěji v rámci rodin (u příbuzných prvního stupně se celiakie nachází v 7,5 %, u příbuzných druhého stupně v 2,3 %) než ve všeobecné populaci (zde je výskyt zhruba 1%) (2) a proč celiakie velmi často provází chromozomální aberace, jakými jsou Downův, Turnerův a Williamsův syndrom (3). Tato fakta vedou k nutnosti provádět screening všech příbuzných při diagnóze celiakie u jednoho z členů rodiny a skrínink celiakie v časném dětství u jedinců se zmíněnými genetickými syndromy (4, 5).

Non-HLA genových lokusů zúčastněných při vzniku celiakie bylo v celogenomových asociačních studiích identifikováno 42. Tyto geny jsou zodpovědné za regulace v systému přirozené a adaptivní imunity i za udržování bariérové funkce střeva. Role těchto genů se kromě celiakie uplatňuje patogeneticky i u jiných autoimunitních chorob. A tak nepřekvapí, že se celiakie může vyskytnout v asociaci s prakticky jakoukoliv autoimunitní chorobou (1). Zmíněná skutečnost se promítá do racionálního doporučení provádět screening celiakie u jakéhokoliv jiného autoimunitního onemocnění (nejen jak tomu bývá typicky u diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní tyreopatie či u autoimunitní hepatitidy) (5).

Nutno však pamatovat na skutečnost, že celiakie může vzniknout kdykoliv během života, a to i u jedince, který měl v minulosti screening celiakie negativní. Proto rozvoj podezřelé symptomatologie (intestinální či extraintestinální) nebo laboratorní nález suspektní z jakéhokoliv typu malabsorpce (komplexní či izolované) by měly vést k opakování screeningu, resp. k diagnostice celiakie.

Důsledkem autoimunitní enteropatie je fenotypicky různorodá porucha absorpčních, imunitních a bariérových funkcí tenkého střeva. Na úrovni histologické se vyvíjejí charakteristické změny. Nejprve je sliznice infiltrována mononukleárními buňkami a zvyšuje se počet

intraepiteliálních lymfocytů, dále se rozvíjí remodelace sliznice spojená s prohloubením slizničních krypt a atrofií klků. Stupeň histologických změn v duodenu (hodnocený nejčastěji Marsh-Oberhuberovou klasifikací) (6, 7) však nekoreluje ani s fenotypovými projevy nemoci, ani s tíží klinické symptomatologie. V současnosti již není překvapující, že se celiakie nemusí projevovat pouze klasickými střevními obtížemi (průjem, nadýmání) a komplexním malabsorpčním syndromem. Je dobře známo, že převažující klinická prezentace celiakie je v dnešní době neklasická, nespecifická (např. únavnost, nevykonnost, váhový úbytek, zácpa, gastroezofageální reflux, zvracení) a především extraintestinální. Malabsorpční projevy celiakie mohou být skryté a charakterizované izolovanými deficity železa, vápníku, vitaminu D, vitaminů B12, B6, folátů, magnezia, mědi či zinku (8). Extraintestinální projevy, které se mohou vyskytnout zcela izolovaně nebo v kombinaci s projevy střevními, jsou neobvykle rozmanité (9–11). Vyplývají jednak z důsledků různorodé malabsorpce, jednak z intestinální dysbiózy a komplexní poruchy slizniční (střevní) a následně i systémové imunity. Extraintestinální projevy celiakie (hematologické, endokrinní, jaterní, reprodukční, neurologické a psychiatrické, kardiovaskulární, kožní, stomatologické, kostní, svalové, kloubní, plicní, ledvinové) proto musí zvažovat v diferenciální diagnostice prakticky každý lékař jakékoliv odbornosti. Nedostatečná znalost extraintestinálních projevů je nejčastější příčinou zpožděné diagnostiky celiakie (9, 11–13).

Zásadním problémem v klinické praxi je na celiakii pomyslet. Pokud se takto stane, pak bývá diagnostika většinou jednoduchá, pokud pacient konzumuje dostatečné množství lepku. Základem diagnózy je vyšetření vysoce specifických protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA u jedinců s normální hladinou celkového IgA. U osob s deficitem celkového IgA je nutno diagnostiku založit na vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgG, popřípadě protilátek proti deamidovaným gliadinovým peptidům ve třídě IgG. U dospělých je nutno provést, především z diferenciálnědiagnostických důvodů, bioptické vyšetření sliznice duodena (14). Při interpretaci sérologických i bioptických nálezů se mohou vyskytnout některé obtíže, na které již bylo upozorněno v časopise Vnitřní lékařství v roce 2019. Zejména je nutno zdůraznit, že genetické vyšetření nehraje v diagnostice celiakie prakticky

žádnou roli. Pouze jeho negativita s 99% pravděpodobností celiakii vylučuje (15).

U dětí (bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost symptomatologie), jejichž hladiny protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA překračují 10násobek horního limitu normy, je možno uplatnit diagnostický algoritmus bez nutnosti bioptického vyšetření (16).

Kazuistika publikovaná v tomto čísle časopisu *Vnitřní lékařství* upozorňuje na velmi častý extraintestinální projev celiakie, kterým je metabolická osteopatie (osteoporóza, osteomalacie, resp. jejich kombinace). U neléčené celiakie je riziko rozvoje sekundární osteoporózy vysoké. Osteoporóza se typicky (až v 75 % případů) vyskytuje u klasické celiakie, manifestované průjmy a zjevnou malabsorpcí. Nachází se však relativně často (až v 50 %) i u celiakie s extraintestinálními projevy či u celiakie asymptomatické. Odhaduje se, že celiakie je příčinou 2–4 % případů osteoporózy.

Na patogenezi metabolické osteopatie se u celiakie podílí několik mechanismů. Především jde o malabsorpci vápníku a vitamínu D vedoucí k sekundárnímu hyperparatyroidismu. Negativní vliv má též malabsorpce dalších minerálních látek (např. zinku), malnutrice, snížený body mass index, popřípadě hypogonadismus. Dále se uplatňuje chronický systémový inflamatorní stav způsobený uvolňováním

zánětlivých cytokinů (INF γ , TNF α , IL6, IL1 β) ze sliznice tenkého střeva do periferní krve. Důsledkem je porušení rovnováhy v systému OPG/RANKL/RANK a odbrzdění osteoresorpce.

Osteomalacie, vyplývající s hlubokého deficitu vitamínu D, se u neléčené celiakie v dnešní době vyskytuje spíše raritně. Osteomalacie může být asymptomatická či klinicky zjevná, spojená s kostními bolestmi, proximální svalovou slabostí, frakturami s minimálním úrazovým mechanismem, popřípadě deformitami dlouhých kostí či kolébovou chůzí. Při diagnóze osteomalacie (podpořené laboratorním nálezem snížené sérové hladiny vápníku a fosfátů, snížené kalcieurie, vysoké hladiny alkalické fosfatázy, zejména její kostní frakce, velmi nízké hladiny 25-OH vitamínu D a zvýšené hladiny parathormonu) je třeba v diferenciální diagnostice o celiakii uvažovat.

Kromě suplementace vápníku a vitamínu D je při léčbě metabolické osteopatie u celiaka naprosto nutná striktní bezlepková dieta a dodržování dalších „anti-osteoporotických“ režimových a dietních opatření (přiměřená fyzická aktivita, vynechání kouření a alkoholových excesů, dostatek bílkovin a stravy bohaté na vápník a vitamin D). U celiaků s osteoporózou, která se nelepší po bezlepkové dietě a adekvátní suplementační léčbě, a u celiaků s vysokým rizikem fraktur je třeba konzultovat osteologa ke zvážení farmakologické léčby (11, 17, 18).

LITERATURA

1. Ricano-Ponce I, Wijmenga C, Gutierrez-Achury J. Genetics of celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 399–412.
2. Singh P, Arora S, Lal S, et al. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1539–1548.
3. Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC, et al. The Spectrum of Differences between Childhood and Adulthood Celiac Disease. *Nutrients* 2015; 7: 8733–8751.
4. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 121–126.
5. Cílený screening celiakie. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky. Ročník 2011, částka 3. Strana 51–54. Vydáno 28. února 2011. https://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik-c_4741_2162_11.html.
6. 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.
7. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185–1194.
8. Naik RD, Seidner DL, Adams DW. Nutritional Consideration in Celiac Disease and Non-celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47: 139–154.
9. Frič P, Zavoral M, Dvořáková T. Gluten induced diseases. *Vnitř Lék* 2013; 59: 376–382.
10. Nevorál J. Celiakie u dětí. *Postgraduální gastroenterologie a hepatologie* 2016; 2: 172–184.
11. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54: 8–21.
12. Leffler DA, Green, Peter HR, et al. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 561–571.
13. Laurikka P, Nurminen S, Kivela L, et al. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for Better Long-Term Outcomes. *Nutrients* 2018; 10.
14. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology* 2019; 156: 885–889.
15. Hoffmanová I. Diagnostická úskalí celiakie. *Vnitř Lék* 2019; 65: 24–29.
16. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 141–156.
17. Hoffmanová I. Chapter 2: Metabolic Bone Diseases and Muscle and Joint Changes in Celiac Disease. In: Garner P (ed.): *Celiac Disease: Risk Factors, Health Implications and Dietary Management*. 1st ed. New York: Nova Science Publishers 2016, 17–54.
18. Hoffmanová I, Sánchez D, Džupa V. Bone and Joint Involvement in Celiac Disease. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2015; 82: 308–312.