

Expertní komise ministerstva zdravotnictví pro celiakální sprue (EKCS)

Memorandum – celiakální sprue (CS) – současný stav a sociální situace nemocných v České republice

Preambule

ESCS je sborem nezávislých odborníků a zástupců organizací nemocných. Účelem memoranda je seznámit zákonodárce, představitele exekutivy a zdravotních pojišťoven s problematikou CS, a to jak nemoci samé, tak i se sociální situací těchto nemocných. Tato se v letošním roce podle jednoznačného stanoviska organizací sdružujících nemocné výrazně zhoršila v důsledku nové úpravy sociální dávky.

Definice a průběh onemocnění

CS je společné označení pro celosvětově se vyskytující onemocnění dětí i dospělých. Jde o **hereditární autoimunitní onemocnění vyvolané nesnášenlivostí lepku (glutenu)**. Lepek je bílkovinný komplex obsažený v povrchní části obilných zrn. Štěpné produkty lepku vyvolávají u geneticky náchylných osob nepřiměřenou reakci imunitního systému s trvalou tvorbou autoprotilátek. Hlavním projevem jsou závažné změny sliznice tenkého střeva s průjmy, chudokrevností, váhovým úbytkem a celkovou poruchou somatického i psychického vývoje. Pokud není lepek z potravy trvale a úplně vyloučen, dochází v průběhu doby k vyčerpání imunitního systému, onemocnění postihuje další orgány se vznikem přidružených autoimunitních chorob a četných komplikací, z nichž většina je život ohrožující.

Minulost a přítomnost nemocných CS

Toto onemocnění bylo rozpoznáváno do nedávné minulosti zřídka a často pozdě. Platí to jak pro děti, tak zejména pro dospělé nemocné, a to ne-

jen v ČR. Podle dotazníkové akce u dospělých nemocných, která byla publikována v roce 2001 v USA, byla průměrná doba trvání choroby do stanovení diagnózy 11 let. To ovšem vede k pozdní terapii a zvýšenému riziku přidružených chorob a komplikací. Příčin tohoto stavu je několik: 1. lékaři na možnost tohoto onemocnění málo myslí, 2. jeho příznaky jsou v současnosti často málo nápadné nebo atypické, 3. toto onemocnění není předmětem zájmu průmyslu zdravotnické techniky ani farmaceutického průmyslu vzhledem k tomu, že kauzální léčbou je speciální dietní režim.

K zásadní změně v diagnostice CS došlo až v posledních 15 letech v důsledku postupného zavedení citlivých a specifických metod stanovení protilátek v krevním séru. Tyto metody, aplikované nejen u nemocných s CS, ale i u jejich příbuzných a osob podezřelých z tohoto onemocnění, nás poučily, že klinické příznaky CS jsou velmi různorodé a že její výskyt (prevalence) v populaci je mnohem vyšší, než se dosud předpokládalo.

Prevalence CS

Screeningové (vyhledávací) studie rozsáhlých populačních souborů stanovením protilátek a vyšetřením vzorku střevní sliznice prokázalo dramatické zvýšení prevalence CS. Tyto studie z 10 evropských zemí, USA a severní Afriky zjistily prevalenci 1 : 70–1 : 550. Prevalence se zvýšila v průměru více než 12krát při srovnání výskytu na podkladě klinických příznaků a na podkladě screeningových dat (z 1 : 3 345 na 1 : 266).

V ČR je možno poskytnout kvalifikovaný odhad na podkladě několika souborů dlouhodobě sledovaných nemocných a jejich příbuzných, výskytu přidružených autoimunitních chorob a několika screeningových studií. V ČR lze předpokládat prevalenci 1 : 200–1 : 250, tj. asi 40 000–50 000 nemocných CS v celkové populaci ČR. Vypracování metodiky screeningu rizikových skupin, přidružených autoimu-

nitních chorob a osob s podezřelými příznaky a doporučení její realizace v ČR v rámci celkové diagnostické a terapeutické směrnice CS jsou další bezprostřední úkoly ESCS.

Léčba CS

Celoživotní bezlepková dieta (BLD) je základní a kauzální léčbou CS. BLD znamená úplné vyloučení lepku a náhrada obilovin takovými produkty, jako jsou rýže, kukuřice, brambory, sója a amarant. Lepek je obsažen v celé řadě potravin, v nichž jej laik nepředpokládá (např. uzeniny, hořčice, kečup, kypřící prášky, zmrzlina). Bezlepkové potraviny a výchozí suroviny jsou 4–10krát dražší ve srovnání se stejnými komoditami obsahujícími lepek. Průběh onemocnění významně závisí na stáří, v němž se vnímavý jedinec poprvé setká s lepem, jeho množství v potravě a časnosti stanovení diagnózy CS. BLD je nezbytná také u atypických forem CS, neboť jejich časné léčení je prevencí výskytu přidružených chorob a komplikací.

Potravinové kodexy jednotlivých zemí se liší v povoleném množství zbytkového lepku v potravinách označených jako bezlepkové. Současná česká norma je u přirozeně bezlepkových potravin 10krát vyšší než norma EU. To dále stěžuje situaci nemocných CS v ČR a jednání o úpravě potravinového kodexu je zřejmě jedním z dalších úkolů ESCS.

Závěry

Na základě uvedených skutečností ESCS přijímá tyto závěry:

- **Doporučuje**, aby Ministerstvo zdravotnictví ČR (MZ ČR) a Ministerstvo práce a sociální péče zahájily bezodkladně jednání o úpravě právních norem poskytovaných sociální dávky nemocným s CS, neboť současná situace nedovoluje značnému počtu nemocných dodržovat z finančních důvodů bezlepkovou dietu, která je kauzální léčbou CS.
- **Doporučuje** zahájení jednání mezi MZ ČR, dalšími ministerstvy (ze-

jména průmyslu a obchodu, zemědělství, školství) a zdravotními pojišťovnami o rozšíření sortimentu bezpečných surovin a potravin, způsobu jejich prodeje a možnostmi úhrady z prostředků zdravotního pojištění, jakož i dostupnosti bezpečkové diety ve vybraných veřejných a zejména školských zařízeních.

- **Doporučuje** zahájení jednání mezi MZ a zdravotními pojišťovnami o formách a možnostech čerpání prostředků z fondů prevence zdravotních pojištěných nemocnými C.
- **Doporučuje**, aby se touto problematikou zabývaly zdravotní výbory zákonodárných institucí, a žádá jejich členy o urychlené projednání.
- **Žádá** oslovené jednotlivce a instituce, aby zaujaly k tomuto memorandu stanovisko, a je připravena s nimi spolupracovat.

Expertní komise Ministerstva zdravotnictví pro celiakální sprue (EKCS)
prof. MUDr. P. Frič, DrSc. (předseda)
MUDr. S. Hricová (tajemnice)

Členové:

prof. MUDr. P. Dítě, DrSc.
(za Českou gastroenterologickou společnost)
doc. MUDr. M. Dvořák, CSc.
(za Českou gastroenterologickou společnost)
doc. MUDr. P. Kohout, Ph.D.
(za Českou gastroenterologickou společnost)
prim. MUDr. P. Frühauf, CSc.
(za Českou pediatriickou společnost)
doc. MUDr. J. Nevala, CSc.
(za Českou pediatriickou společnost)
doc. MUDr. O. Pozler, CSc.
(za Českou pediatriickou společnost)
MUDr. J. Utěšený, CSc.
(za Českou pediatriickou společnost)
MUDr. P. Kocna, CSc. (za Společnost klinické biochemie a laboratorní diagnostiky)
prof. MUDr. H. Tlaskalová-Hogonová, DrSc. (za Českou společnost pro alergologii a klinickou imunologii)
Ing. I. Bušínová
(za organizace pacientů)
Ing. B. Rubínová
(za organizace pacientů)

Expertní komise ministerstva zdravotnictví pro celiakální sprue (EKCS)

Screening celiakální sprue (CS)

Definice a patogeneze CS

CS je modelová autoimunitní choroba, u které známe jak spouštěč (gliadin), tak i těsnou genetickou vazbu (s antigeny HLA-DQ2 nebo -DQ8) a vysoce specifickou humorální autoimunitní odpověď (autoprotilátky k tkáňové transglutamináze). Patogeneze CS závisí na interakci těchto 3 složek. Gliadinové peptidy vzniklé štěpením lepku proteolytickými enzymy horní části trávicí trubice se vážou s povrchovými glykoproteiny HLA-DQ2 a HLA-DQ8 pozitivních imunokompetentních buněk a vyvolávají u geneticky disponovaných jedinců imunitní odpověď ve sliznici tenkého střeva. CS je možno považovat za důsledek nepřiměřené autoimunitní reakce na lepek zprostředkované T-buňkami. Choroba se vyznačuje typickou (ale nikoliv specifickou) histologickou lézí sliznice tenkého střeva (především duodena a jejunu) se snížením nebo vymizením klků, hypertrofií lieberkühnských krypt, poruchou vyzrávání enterocytů a ústupem těchto změn po bezpečkové dietě.

Minulost a přítomnost nemocných CS

Toto onemocnění bylo rozpoznáváno do nedávné minulosti zřídka a často pozdě, a to nejen v ČR. Pozdní diagnostika vede k pozdní terapii, jakož i zvýšenému riziku přidružených autoimunitních chorob a komplikací. K zásadní změně dochází v posledních 15 letech v důsledku zavedení citlivých a specifických metod stanovení protilátek v krevním séru. Tyto metody aplikované u nemocných s CS, jejich příbuzných a osob podezřelých z tohoto onemocnění prokázaly, že existuje široké spektrum klinické manifestace a histologických změn střevní sliznice. Sérologický screening vedl k výraznému zvýšení prevalence CS. Stu-

die z 10 evropských zemí, USA a severní Afriky zjistily prevalenci 1 : 70 až 1 : 550. Prevalence se zvýšila v průměru více než 12krát při srovnání výskytu na podkladě klinických příznaků a na podkladě screeningových dat (z 1 : 3 345 na 1 : 266). Předpokládá se, že CS se střevní symptomatologií tvoří jen 10–20 % celkového počtu onemocnění.

Sérologické metody stanovení protilátek

V současné době se nejčastěji stanovují protilátky třídy IgA a IgG ke gliadinu (AGA), endomyziu (součást hladkého svalstva – AEA) a k tkáňové transglutamináze (AtTGA). K stanovení AGA nepoužívají jednotlivé laboratoře jeden standardizovaný antigen, což může ovlivnit citlivost a specifitu reakce. Tato nevýhoda zcela odpadá v případě AtTGA při použití lidského rekombinantního enzymu jako antigenu. Další výhodou AtTGA ve srovnání s AEA jsou nižší náklady a jednodušší laboratorní protokol. Jeví se proto účelné preferovat při screeningu stanovení AtTGA ve třídě IgA, popř. v třídě IgG při izolovaném deficitu IgA, který je u CS asi 10krát častější než v ostatní populaci.

Stanovení protilátek má význam nejen pro diagnostiku CS, ale také u prokázaného onemocnění. Jejich vyšetření se doporučuje opakovat u nemocných s CS v 1ročním intervalu ke kontrole dodržování bezpečkové diety a dále podle potřeby při obtížích, které mohou být způsobeny vědomou nebo nevědomou konzumací potravin s lepkem.

Současná diagnostika CS

Na podkladě těchto skutečností publikovala Evropská společnost pro pediatriickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) v roce 1990 novou diagnostickou směrnici CS, které obsahuje tato kritéria: 1. anamnéza, klinický obraz, stanovení sérových protilátek a histologie střevní biopsie jsou kompatibilní s diagnózou CS; 2. bezpečková dieta vede k úpravě

Tab. Cílové skupiny screeningu**Rizikové choroby a skupiny**

- příbuzní nemocných s CS 1. (rodiče, sourozenci, děti) a 2. stupně (prarodiče, strýcové, tety)
- kožní onemocnění s podezřením na Duhringovu dermatitidu
- metabolická osteopatie
- nejasná anémie
- izolovaný IgA deficit
- vaskulitidy
- mikroskopická kolitida
- nevysvětlený únavový syndrom
- terapeuticky rezistentní syndrom dráždivého střeva
- Downův a Turnerův syndrom
- ataxie nejasné etiologie
- polyneuropatie
- myopatie
- epilepsie s okcipitálními kalcifikacemi

Podezřelé symptomy

- opožděný růst
- nevysvětlený úbytek tělesné hmotnosti
- hypoplazie zubní skloviny
- nízké sérové železo
- recidivující aftózní stomatitida
- alopecie
- izolované zvýšení ALT a AST
- infertilita a poruchy reprodukce

Autoimunitní choroby asociované s CS

- diabetes mellitus 1. typu
- autoimunitní tyreoiditida
- autoimunitní hepatitida
- primární biliární cirhóza
- primární sklerózující cholangitida
- systémový lupus erythematoses
- Sjögrenův syndrom a choroby pojiva
- myasthenia gravis
- IgA nefropatie
- polymyozitida
- intersticiální plicní fibróza
- idiopatická plicní hemosideróza
- sarkoidóza
- lymfocytární enterokolitida
- kolagenní a mikroskopická kolitida
- juvenilní idiopatická artritida

Komplikace**(bez asociovaných chorob)**

- malignomy (EATL, karcinomy různé lokalizace)
- psychiatrická onemocnění: endogenní deprese, schizofrenie
- hyposplenismus (atrofie sleziny)
- kavitace mezenterálních uzlin
- volvulus a intususcepcie střeva

klinického stavu a titru protilátek; 3. proband je starší než 2 roky; 4. diferenciální diagnostika vyloučila onemocnění s podobným klinickým obrazem. Tato kritéria platí rovněž pro diagnostiku CS u dospělých jedinců. Pro praxi je důležité si pamatovat, že přítomnost typických nebo atypických (mimostřevních) příznaků, pozitivní sérologické testy a střevní biopsie s příznivou odpovědí na bezlepkovou dietu jsou dostatečné pro definitivní diagnózu CS.

Formy CS

V současnosti se rozeznává 5 forem CS. Nejčastějším nálezem jsou pozitivní protilátky (AEA a/nebo AtTGA). Jen u potenciální formy se imunologická abnormalita manifestuje buď přítomností protilátek nebo zvýšením intraepiteliálních lymfocytů γ/δ jako jediným nálezem v biopsii. Jednotlivé formy se dále liší příznaky, které jsou typické, atypické (mimostřevní) nebo chybí, anamnézou a histologickým obrazem ve střevní biopsii.

Klasická (typická) forma má střevní symptomy a pozitivní histologický náleze ve střevní sliznici.

U **subklinické (atypické) formy** se zjistí mimostřevní příznaky (např. metabolická osteopatie, neplodnost, hematologické a biochemické změny) a pozitivní histologický obraz ve střevní biopsii.

U **silentní formy** příznaky chybějí, ale zjistí se bioptický náleze a často pozitivní rodinná anamnéza.

Latentní forma má pouze pozitivní protilátky. Vyskytuje se u osob, z nichž mnohé měly CS v dětství, kontrolní biopsie při konzumaci stravy s lepkem prokázala normální náleze, ale další biopsie v časovém odstupu prokázala atrofický zánět kompatibilní s diagnózou CS.

Potenciální forma je většinou bezpříznaková. Imunologická abnormalita se manifestuje buď přítomností protilátek nebo zvýšením intraepiteliálních lymfocytů γ/δ jako jediným nálezem v biopsii. Také tato forma může přejít v jiné formy CS.

Screening CS

Vysoký výskyt jiných forem CS než formy klasické a významná rizika spojená s pozdní diagnostikou a terapií ve formě asociovaných autoimunitních chorob a závažných komplikací vyžadují zavedení screeningu tohoto onemocnění. To předpokládá široký konsenzus pracovníků řady odborností, jakož i podporu odborných společností a zdravotních pojišťoven.

Cílové skupiny zahrnují: rizikové choroby a skupiny, podezřelé symptomy, autoimunitní choroby asociované s CS a komplikace. Výčet jednotlivých stavů v těchto skupinách je uveden v tabulce.

Metody: První metodou je *stanovení protilátek k tkáňové transglutamináze v třídě IgA (AtTGA-IgA)* metodou používající jako antigen rekombinantní humánní transglutaminázu. Při selektivním IgA deficitu je třeba provést stanovení AtTGA v třídě IgG.

Další metodou v případě pozitivní AtTGA je *biopsie střevní sliznice*. K histologickému vyšetření u dětských i dospělých jedinců je dostatečná biopsie sliznice aborálního duodena (minimálně pod Vaterovou papilou). U dětí je k tomu účelu preferována bioptická kapsle, u dospělých nemocných endoskopický odběr s použitím standardního endoskopu pro horní část trávicí trubice.

Při výrazném podezření má být biopsie provedena vždy, a to nezávisle na výsledku sérologického vyšetření (viz diagnostická směrnice).

Screening se provádí u jedinců, kteří konzumují stravu s obsahem lepku.

Provedení: Screening k vyloučení CS se doporučuje u všech cílových skupin. Děti a adolescenti jsou odesíláni ke screeningovému vyšetření především praktickými lékaři pro děti a dorost, dospělí jedinci lékaři jednotlivých odborností podle symptomatologie onemocnění. Screening dětí a adolescentů provádí *pediatrické gastroenterologické pracoviště*, screening dospělých jedinců *gastroenterologické pracoviště pro dospělé*. V případě prokázání onemocnění jsou

takto diagnostikovaní nemocní léčeni a dispenzarizováni pro CS na pediatrickém gastroenterologickém pracovišti a nemocní od 18 let na gastroenterologickém pracovišti, na které jsou předáni po dosažení této věkové hranice také nemocní sledovaní dále na pediatrickém gastroenterologickém pracovišti.

Výstupy *screeningu* umožňují časnou diagnostiku, dispenzarizaci a terapii, odhalení jednotlivých forem, snížený výskyt a lepší terapeutickou kontrolu asociovaných autoimunitních chorob, snížený výskyt komplikací a stanovení skutečné prevalence CS v české populaci. Tyto výstupy povedou k zlep-

šení zdravotního stavu nemocných CS a následně k snížení finančních prostředků zdravotního i sociálního pojištění a dávek, jakož i zlepšení sociální situace nemocných CS.

Literatura

1. Fassano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–651.
2. Frič P. Endoskopická diagnostika celiakální sprue. *Endoskopie* 2002; 11: 69–73.
3. Frič P. Celiakální sprue – aktuální přehled. *Vnitř Lék* 2003; 49: 465–473.
4. Frič P. Celiakální sprue dospělých – opomíjená choroba. *Prakt Lék* 2003; 83: 62–65.

5. Frič P. Komplikace celiakální sprue. *Čes a Slov Gastroent Hepatol* 2001; 55: 26–30.

6. Kocna P, Vaníčková Z, Perušičová J et al. Tissue transglutaminase – serology markers for coeliac disease. *Clin Chem Lab. Med* 2002; 40: 485–492.

7. Kolek A, Vospělková J, Hermanová Z et al. Celiac disease incidence in children and adolescents in Moravia, Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 2003; 36: 506–507.

8. Vaníčková Z, Chlumecký V, Sokol D et al. The serologic screening for celiac disease in the general population (blood donors) and in some high-risk groups of adults (patients with autoimmune diseases, osteoporosis and infertility) in the Czech Republic. *Fol Microbiol* 2002; 47: 753–758.

www.vnitrnilekarstvi.cz