

Pozitivita sérových protilátok proti endomýziu, jejunu a histopatologická diagnostika celiakie u detí

P.E. Makovický¹, P.A. Makovický^{1,2}, M. Klimik³, M. Greguš⁴, M. Zimmermann⁵

¹ Ústav patológie FN Nitra, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Dušan Ďurčanský, CSc.

² Poľnohospodárska Slovenská univerzita Nitra, Slovenská republika

³ Oddelenie klinickej imunológie FN Nitra, Slovenská republika, prednosta prim. MUDr. Michal Klimik

⁴ Gastroenterologické oddelenie Nitra, Slovenská republika, prednosta prim. MUDr. Miloš Greguš

⁵ Ústav klinickej mikrobiológie FN Nitra, Slovenská republika, prednosta mim. prof. MUDr. Anna Líšková, Ph.D.

Súhrn: V diagnostike celiakie získavajú v súčasnosti stále väčší význam neinvazívne vyšetrovacie metódy. Popri tradičných biochemických, hematologických, ale aj iných vyšetreniach boli v dôsledku expanzívneho rozvoja klinickej genetiky a imunológie odhalené nové možnosti diagnostiky celiakie. Súčasne sa v klinickej praxi začína stále častejšie využívať vyšetrenie cirkulujúcich autoprotílátok. Ich zavedenie viedlo k odhaleniu mnohých nových klinicky značne heterogénnych prípadov a tým aj k zvýšeniu prevalence ochorenia v populácii detí i dospelých. Významné postavenie v diagnostike a monitoringu celiakie v pediatickej praxi má stanovenie antiendomýziálnych protílátok (AEA), ktoré sa vyznačujú vysokou senzitivitou a špecificitou. Kardinálnym nástrojom na definitívne diagnostikovanie celiakie však naďalej ostáva histopatologická diagnóza. V texte sa uvádzajú vzťahy medzi úrovňou intenzity positivity autoprotílátok AEA a JAB (anti-jejunálnych) v triede IgA a so stupňom Marshovho histologického gradingu. Cieľom práce bolo vyšetriť AEA a JAB autoprotílátky a histologický obraz duodenálnej sliznice u 20 detí a adolescentov s celiakiou vo veku 2–18 rokov. Autori vytvorili semikvantitatívnu stupnicu positivity oboch protílátok, ktorú vzájomne porovnávajú a hľadajú vzťah medzi nimi a histopatologickým obrazom duodenálnej sliznice. Poukazuje sa na potrebu včasného stanovenia AEA a t-TG (tkanivová transglutamináza) u pacientov, ktorých anamnéza, klinický obraz, alebo výsledky laboratórnych vyšetrení môžu poukazovať na prítomnosť celiakie.

Kľúčové slová: antiendomýziálne protílátky – anti-jejunálne protílátky – celiakia – lepok – Marshov histologický grading – tenké črevo

Positive tests for serum anti-endomysium antibodies (AEA) and anti-jejunal antibodies (JAB) and histopathological diagnosis of celiac disease in children

Summary: Non-invasive examination methods are increasingly important in diagnosing celiac disease. New options for diagnosing celiac disease have been discovered in addition to the established biochemical, hematological and other methods as a result of expansive progress of clinical genetics and immunology. At the same time, detection of circulating auto-antibodies is becoming ever more frequent in clinical practice. As a result, many new, clinically highly heterogeneous cases of the disease have been diagnosed and consequently the prevalence of the disease in both child and adult population has grown. Detection of anti-endomysial antibodies (AEA), characteristic for their high sensitivity and specificity, plays an important role in diagnosing and monitoring celiac disease in pediatric practice. Nevertheless, histopathological diagnosis remains the critical tool for definitive diagnosis of the disease. The article refers to relations between the degree of positivity of AEA and JAB antibodies in the IgA class and the respective grade in the Marsh grading system. The objective of the study was to examine AEA and JAB antibodies and the histological picture of the duodenal mucosa in 20 children and adolescents with celiac disease aged from 2 to 18 years. The authors developed a semi-quantitative scale of positivity of both the antibodies, which they compared trying to find a correlation between these and the histopathological picture of the duodenal mucosa. The authors point out the need of timely determination of AEA and t-TG (tissue transglutaminase) in patients whose anamnesis, clinical picture or laboratory results may be indicative of celiac disease.

Key words: anti-endomysium antibodies – anti-jejunal antibodies – celiac disease – fibrin – Marsh grading system

Úvod

Celiakia je autoimunitné ochorenie, u ktorého poznáme spúšťač, tesnú genetickú väzbu a špecifickú humorálnu autoimunitnú odpoveď. Gliadínové peptidy reagujú s HLA-DQ2 a HLA-DQ8 pozitívnymi imunokompetentnými bunkami a tým sa zahajuje kas-

káda reakcií, ktorých najnápadnejším prejavom sú zápalové zmeny a atrofia klkov sliznice tenkého čreva. Tieto zmeny ustupujú po bezlepkovej diéte. Celiakiu je možné definovať tiež ako neprimeranú, T-lymfocytnú spros-tredkovanú autoimunitnú reakciu na glutén [11]. U geneticky predispono-

vaných osôb sú antigénne fragmenty gliadínu účinne prezentované T-lymfocytnému systému za rozvoja imunopatologickej reaktivity. Špecifická T-lymfocytná reaktivita sa rozvíja aj voči natívnym formám gliadínov a komplexov medzi gliadínom a tkanivovou transglutaminázou. Tento proces

Tab. 1. Vzťahy medzi základnými údajmi a histopatologickými nálezmi.

Súbor osôb	Základné údaje		Histopatologické nálezy		Marshov histologický grading
	Vek	Pohlavie	AEA	JAB	
č. 1	2	D	+	+	IIIC
č. 2	2	D	++	++	III-IV
č. 3	2	Ch	+++	+++	III-IV
č. 4	2	Ch	++	+++	IIIC
č. 5	2	Ch	+	++	III-IV
č. 6	4	D	++	++	III-IV
č. 7	6	Ch	++	++	III-IV
č. 8	6	Ch	+	+	I-II
č. 9	8	D	+	++	IIIC
č. 10	8	D	+	+	IV
č. 11	11	Ch	+	+	IIIC
č. 12	14	D	++	++	IV
č. 13	15	D	+	++	III-IV
č. 14	15	D	++	++	IIIC
č. 15	15	D	+	+	III-IV
č. 16	15	D	+	++	IIIC
č. 17	16	D	+	+	IV
č. 18	17	D	++	+	III-IV
č. 19	17	Ch	++	++	III-IV
č. 20	18	D	++	++	III-IV

D – dievča, Ch – chlapec, AEA – antiendomýziálne protilátky, JAB – antijejunálne protilátky

možno prinajmenšom teoreticky vysvetliť ako proces intermolekulového rozširovania terčov imunopatologickej reaktivity. Aktivované T-lymfocyty regulujú imunopatologický zápal v črevnej sliznici. Charakteristickým rysom je aktivita TH2, ktorá stimuluje B-lymfocyty k tvorbe protilátok proti gliadínu a autoprotílátok.

V klinickej praxi sa rozlišuje viacero foriem ochorenia [10,12,20,27,29,30]. Na jedného pacienta s klasickým obrazom pritom pripadá niekoľko ne-diagnostikovaných prípadov s atypickou symptomatológiou [10,17,30]. Podľa literárnych údajov sú však všetky formy vo vzťahu s antigénom v potrave, pričom sa táto reakcia v značnej miere líši od bežných potravinových alergií sprostredkovaných IgE a histamínom [2,25]. V priebehu posledných desaťročí bol v snahe zlepšenia diagnostiky celiakie opísaný výskyt jednotlivých cirkulujúcich autoprotílátok. Ako prvé boli v roku 1958 Bergerom [1] opísané antigliadínové protilátky (AGA). Následne boli zistené vzťahy

medzi antiretikulínovými protilátkami (ARA) a ochorením [31]. Neskôr boli aj v spojitosti s kožnou chorobou Herpetiformis dermatitis Dühring Chorzeliskim et al [14] opísané antiendomýziálne protilátky (AEA). Podobne v priebehu uvedenej kožnej choroby v kombinácii s celiakiou boli Kárpátiovou et al [18] opísané antijejunálne protilátky (JAB). Za posledný zistený autoantigén celiakie sa považuje tkanivová transglutamináza (t-TG), ktorá bola objavená v roku 1997 Dietrichom et al [5].

Typickým nálezom u pacientov s celiakou sú zvýšené hodnoty AEA (IgA), ktorých prítomnosť je v priamej súvislosti so slizničným poškodením tenkého čreva. V literárnych zdrojoch sa uvádza, že AEA pravdepodobne reagujú so štruktúrami intercelulárnej matrix, s retikulínovými vláknami a s endomýziom hladkého svalstva [24]. Špecifita AEA je uvádzaná v rozmedzí 90–100 % a senzitivita 97–100 % [22]. Farrell et al [8] uvádzajú špecifitu AEA 97–100 % a senzitivitu 85–98 %.

Kotalová et al [21] uvádza 100% špecifitu i senzitivitu AEA k celiakii stanovených na ľudskom pupočníku. Práve prakticky 100% potvrdenie diagnózy na základe positivity AEA je dnes predmetom celosvetových štúdií rôznych vedeckých pracovísk. Diagnostickým dôkazom aj naďalej ostáva biopsia z tenkého čreva s charakteristickým histopatologickým nálezom so zmenou k normálnemu nálezu po nasadení bezlepkovej diéty.

Keďže sa v rutínnej klinickej praxi využívajú v screeningu celiakie najmä sérologické vyšetrenia, porovnávame v predloženej práci úroveň intenzity positivity AEA a JAB. Stupeň positivity autoprotílátok je porovnávaný aj so stupňom poškodenia sliznice tenkého čreva, ktorý je vyjadrený histologickým gradingom podľa Marsha.

Súbor pacientov a metodika

Náš súbor tvorila skupina 20 pacientov. Z toho 13 dievčat vo vekovom rozmedzí 2–18 rokov (ø 11,46 rokov) a skupina 7 chlapcov vo vekovom rozmedzí 2–17 rokov (ø 6,57 rokov). Vzťahy medzi základnými a histopatologickými údajmi sú uvedené v tab. 1. Ambulantne, resp. v priebehu hospitalizácie boli mimo základných laboratórnych vyšetrení vykonané aj vyšetrenia autoprotílátok AEA a JAB formou nepriamej imunofluorescenčnej metódy. Odobratá vzorka krvi bola spracovaná centrifugáciou najneskôr do 2 hodín po dodaní do laboratória Ústavu patológie FN Nitra (ÚP FN). Sérum bolo odpipetované do vopred označených skúmaviek a takto prakticky okamžite fixované v mraziacom boxe vychladenom na –30 °C.

AEA boli stanovené na ľudskom pupočníku a JAB na tenkom čreve. Tkanivo pupočníka sme získali odberom po fyziologickom pôrode. Takto získané tkanivo bolo spracované v tvare mozaiky a zmrazené pri teplote –80 °C v podchladenom acetóne/petroléteri. Z mozaikových foriem boli na zmrazovacom mikrotóme (cryocut Leica) narezané sériové rezy o hrúbke 5 µm,

ktoré boli nanosené na čisté, odmasťované a označené podložné sklíčka. Sklíčka z rezi boli pri pokojovej izbovej teplote sušené po dobu 30 min a následne fixované v kyvetách s bezvodým acetónom v chladiacom boxe po dobu 5 min. Po fixácii boli sklíčka krátko ešte sušené a potom uložené do kyvety s obsahom fosfátového pufru o pH 7,6 (PBS) po dobu 5 min. Medzitým rozmrazené sérum bolo odpipetované do vopred označených skúmaviek a riedené 1 : 10 s PBS. Sérum bolo podľa označení na podložných sklíčkach aplikované na cryocutové rezy pôvodom z ľudského pupočníka (AEA). Následne boli sklíčka uložené vo vlhkej komôrke k 30minútovej inkubácii pri pokojovej izbovej teplote. Po inkubácii bolo prebytočné sérum opláchnuté s PBS a sklíčka boli uložené v kyvetách s PBS po dobu 10 min. Po premytí bolo tkanivo prevrstvené konjugátom fluoresceínu (SwAHU IgA/FITZ) a sklíčka boli opäť uložené k inkubácii vo vlhkej komôrke po dobu 30 min. Po inkubácii bol prebytočný konjugát zliaty a sklíčka boli opätovne uložené v kyvetách s PBS po dobu 10 min. Po uplynutí tejto doby boli preparáty opatrne ošetrované suchou gázou a uložené do krabice na preparáty, kde oschli. Takto vyhotovené boli do jedného dňa odčítané v spektre fluorescenčného mikroskopu Nikon s halogénovou lampou 103 W.

Po potvrdení positivity bola časť zostatkového materiálu v rovnakej koncentrácii s PBS aplikovaná aj na originálne komerčné podložné sklíčka s rezi tenkého čreva (JAB). Preparáty boli v laboratórnom procese spracované podobne podľa vyššie uvedeného postupu, bez potreby fixácie. Po ich vyhotovení boli zamontované do glycerínu, prekryté krycím sklíčkom a obdobne do jedného dňa odčítané v spektre fluorescenčného mikroskopu. Pri semikvantitatívnom hodnotení bola použitá zaužívaná stupnica ÚP FN. Boli definované 4 stupne (negatívne, +, ++, +++), ktoré boli na výsledkovom liste doplnené popisom patológa.

Tab. 2. Základné variačno-štatistické charakteristiky.

Skupina	n	ϕ	s	v
AEA	20	1,55	0,60	39,03
JAB	20	1,85	0,67	36,27
Suma	20	1,70	0,63	37,58

AEA – antiendomyziálne protilátky, JAB – antijejunálne protilátky, n – súbor osôb, ϕ – priemer, s – smerodajná odchýlka, v – variačný koeficient

Jednotlivé stupne positivity boli posudzované subjektívne na základe doterajších skúseností patológa. Všetky preparáty boli vyhotovené i hodnotené na ÚP FN jedným pracovníkom, ktorý vykonával túto činnosť už po dlhé obdobie. Definované stupne boli kvantifikované a boli vypočítané základné variačno-štatistické charakteristiky. Rozdiely medzi skupinami boli testované v programe SAS ver. 9.1 (SAS/STAT – two sample t test).

Po potvrdení positivity AEA a JAB boli pacienti odosielaní na gastroenterologické vyšetrenie spojené s biopsickým odberom vzoriek z jednotlivých častí duodena (D1, D2 a D3). Vzorky boli po odbere pred vložením do fixačného roztoku orientované klkmi hore, aby bolo možné zrealizovať kolmé rezy. Vzorky boli fixované v 8% roztoku formalínu, exidované kompletne a zaliate do parafínu. Na sánkovom mikrotóme boli narezané sériové rezy o hrúbke 3–6 μ m. Následne boli rezy farbené prehľadným farbením: hematoxylínom-eozínom a preparáty boli hodnotené subjektívne v svetnomikroskopickom obraze mikroskopu Olympus BX40.

Výsledky

Vzťahy medzi základnými údajmi a histopatologickými nálezmi

Tieto nálezy ukazuje tab. 1.

Základné variačno-štatistické charakteristiky

Výsledky ukazuje tab. 2.

Rozdiely medzi skupinami boli testované pomocou párového t-testu na hranici významnosti $\alpha = 0,05$. Hodnota t-testu bola 1,485; $P = 0,1457$

pri $\alpha = 0,05$. Tieto výsledky znamenajú, že nulová hypotéza platí. Rozdiely medzi porovnávanými skupinami neboli štatisticky významné pri hladine významnosti $\alpha = 0,05$.

Fluorescenčno mikroskopický nález

Nález dokumentuje typickú celoplošnú pozitivitu, čo sa odráža jasnou fluorescenciou patričných funkčných miest AEA. Ide o rôzny stupeň positivity na periférii hladkosvalových buniek, ktorá pozostáva z endomýzia s mikroskopickým obrazom umelej sieťoviny. Pozitivita sa manifestuje aj v rôsolovitom väzive, resp. Whartonovom rôsole, obdobne v reakcii s retikulárnymi vláknami. Pozitivita JAB je viditeľná ako žltá-zelená žiarivá luminiscencia funkčných miest v časti lamina propria mucosae a lamina muscularis mucosae s lokalizáciou na periférii hladkosvalových buniek, ktorá je tvorená bazálnou laminou a retikulárnymi vláknami.

Histopatologický nález

Svetnomikroskopický obraz významných fragmentov duodenálnej sliznice i podslizničia s nálezom subtotálnej, totálnej až vilóznej atrofie klkov a chronickým zápalom rôzneho stupňa (index klku ku krypte 1 : 1 až 0 : 1). V signifikantne väčšej skupine ide o chronickú enteritídu s ťažko narušenou mikroštruktúrou, vyhladeným edematózne prestúpeným slizničným reliéfom i plytkými eróziami. V prípadoch ťažko zmeneného terénu s morfológickým obrazom, ktorý znemožňuje jednoznačné posúdenie charakteru sliznice, nachádzame len reziduálne štruktúry krypt s kompenzačnou

kryptálnou hyperpláziou a hyperpláziou Brunerových žliaz. Pre materiál je charakteristická ťažká architektonálna porucha v zmysle totálne vyhladeného slizničného povrchu, ktorý je prestúpený denzným zmiešaným zápalovým infiltrátom s predominciou intraepitelových lymfocytov a plazmatických buniek. Súčasťou zápalového procesu je aj prítomnosť eozinofilov. Histologicky spadá obraz do morfolgie entity celiakie.

Diskusia

V posledných rokoch sme svedkami stúpajúceho počtu novodiagnostikovaných prípadov celiakie. Uvedené je však dôsledkom intenzívnejšieho screeningu, ako aj dôsledkom sústavného skvalitňovania metodík využívaných v diagnostike ochorenia. V tomto trende sa zároveň analogicky aj v literárnych údajoch uvádza nárast prevalence ochorenia [10–13,26,30]. Zavedenie sérologických vyšetrení umožňuje rozpoznanie atypických foriem celiakie aj v detskej populácii, pričom sa v klinickej praxi využívajú v súčasnosti predovšetkým AEA a t-TG. Z doterajších výsledkov pritom vyplýva, že všetky formy celiakie sú charakteristické pozitivitou AEA [10,30]. Preto sa stanovenie AEA javí ako dobrý test v diagnostickom procese a indikácii biopického odberu vzoriek z tenkého čreva určených na histopatologické vyšetrenie. Niektoré literárne údaje dokumentujú prítomnosť ochorenia aj s negatívnymi AEA. Jedná sa o pediatrických pacientov do 2 rokov života. Uvádza sa, že títo pacienti nemajú schopnosť produkcie AEA, ktorá sa posúva do vyššieho veku [3]. Ani u pacientov so selektívnym deficitom IgA nemusia byť AEA pozitívne [26]. Napriek tomu, že AEA sa vyznačujú vysokou senzitivitou a špecifitou, nie je možné stanoviť diagnózu iba na základe tejto positivity [15,21,28]. Výsledky doterajších štúdií dokumentujú, že vyšetrenia autoprotílátok sa môžu uplatniť len v rovine pomocných vyšetrení [9,21,23,28]. Pre definitívne

potvrdenie diagnózy je potrebné histopatologické vyšetrenie vzoriek z jednotlivých častí tenkého čreva.

Fluorescenčné vyšetrenie na substitučných rezoch s ľudským pupočníkom a následne na komerčných podložných sklíčkach s tenkým črevom sme volili s cieľom zistiť, či sa pozitivita odrazí rovnakou intenzitou na oboch typoch tkanív. Naše výsledky dokumentujú vysokú citlivosť AEA a JAB s malými odchýlkami vyjadrenými stupňom v úrovni positivity. Uvedené je dokumentované aj rozdielmi medzi porovnávanými skupinami, ktoré pri hladine významnosti $\alpha = 0,05$ neboli štatisticky významné. Ide však o floridnú celiakiu s výrazným histopatologickým nálezom. V práci Kotalovej et al [21] sa uvádza, že JAB a AEA nie sú celkom identické. Autori štúdie pozorovali situácie, keď JAB boli výrazne pozitívne a AEA negatívne a naopak. Pozler et al [28] porovnávajú vo svojej práci substráty k AEA v podobe opičieho pažeráka a ľudského pupočníka. V závere odporúčajú použiť dostupnejšie rezy z ľudského pupočníka, alebo rezy z neonatálnej pečene odobratej nekropticky. V štúdiách zameraných na porovnanie citlivosti jednotlivých autoprotílátok k chorobe sa ich doporučuje členiť podľa živočíšneho druhu tkaniva, na ktorom je väzba dokazovaná [18,21,28].

Protilátky AEA sú v klinickej praxi postupne nahradzované jednoduchším a menej nákladným testom t-TG. AEA sa tak začínajú používať ako kontrola dodržiavania zásad bezlepkovej diéty [4,16]. Stanovenie JAB sa používa prakticky už len v štúdiách. Na okraj klinického záujmu sa dostali aj ARA, podobne ako aj AGA. Uvedené protilátky sú však v klinickej praxi zmysle screeningu rôznych autoimunitných a systémových ochorení stále vyšetrované. Možnou výhodou je snáď ich dostupnosť pre pracoviská s nižším finančným rozpočtom vzhľadom k možnostiam vlastnej výroby. Celostátna snaha o akreditáciu laboratórií s privilegiom vyššej úhrady výko-

nu poisťovňou však preferuje realizáciu objektívnejších vyšetrení s minimálnym stupňom subjektivity. Aj preto sa do popredia dostalo vyšetrenie t-TG. V menších zariadeniach je však nevýhodou relatívne dlhá doba čakania na výsledok t-TG a to predovšetkým vzhľadom k potrebe nahromadenia väčšieho množstva materiálu. Tento nedostatok je substituovaný existenciou niekoľkých väčších pracovísk aj s ponukou vyšetrenia t-TG. V praxi sa však ukazuje, že zlou manipuláciou, nevhodným odberom, včítane nesprávneho balenia materiálu určeného na vyšetrenie dochádza k predlžovaniu a opakovaniu vyšetrení aj s množstvom falošných výsledkov. Preto treba podľa nás klinických pracovníkov z privátnych ambulancií i menších štátnych zariadení poučiť o správnej manipulácii s materiálom pri jeho odbere, fixácii, označení a obzvlášť o zásadách pri jeho odosielaní na vzdialenejšie pracoviská s ponukou vzácnejších vyšetrení, včítane uvedeného t-TG.

Čo sa týka rozdielov miery semikvantitatívneho vyjadrenia positivity AEA a JAB, doporučujeme klinikom, aby si na začiatku, resp. pri podozrení na celiakiu vždy dali urobiť čo najväčšiu škálu vyšetrení, včítane vyšetrenia t-TG. V súčasnosti prevláda v klinickej praxi trend, že pri pozitívite t-TG nie je nutné vyšetrovať iné autoprotílátky. V porovnaní s pozitivitou proti t-TG je ich výpovedná hodnota totižto nízka. V tomto zmysle uvádzame, že stupeň positivity jednotlivých autoprotílátok je odrazom aktivity ochorenia. Následné opakovanie vyšetrení po istom časovom intervale potom umožní klinickému kolegovi lepší pohľad na účinnosť nasadenej terapie, včítane dodržiavania zásad bezlepkovej diéty pacientom. Opakovanie vyšetrení na cirkulujúce autoprotílátky má podľa nás zvlášť význam v pediatrickej praxi. Podľa nás je potrebné hneď ako je to možné aktívne viesť deti k uvedomeniu, aby sa vystríhali vedomej, či nevedomej konzumácie aké-

hokoľvek množstva lepku. Tým sa už v tomto období vytvárajú u nich správne stravovacie návyky. S dospeľmi novodiagnostikovanými pacientmi je v tomto zmysle spolupráca ťažšia a prehrešky v diéte sú často zľahčované. Keďže deti sú adaptabilnejšie a učiteľivejšie treba ich od začiatku viesť k uvedomeniu, aby sa vyhýbali lepku. Lepok je totižto často obsiahnutý aj v surovinách, polotovarochoch, potravinách či farmaceutikách, ktoré navonok nemajú nič spoločné s obilninami. Mimo toho možno takýmto spôsobom usmerňovať aj rodičov detí s celiakiou. Je totižto zrejme, že rodičia v tomto období aktívne vplývajú na návyky detí, čo sa v plnej miere týka aj stravovacích návykov. Navyše sa vytvára dôvera medzi rodičom a pediatrom a dieťaťom. Keďže v bezlepkovej diéte niet kompromisov je podľa nás potrebné kontrolovať hodnoty autoprotilátok u detí s celiakiou v kratších časových intervaloch ako u dospelých. V domácej i zahraničnej literatúre nachádzame v tomto zmysle množstvo informácií, ale v klinickej praxi niet univerzálneho postupu. Každopádne však možno predpokladať, že protilátky JAB nebudú pri ekvivalencii AEA a t-TG zachované ani v diagnostickom algoritme a ani v kontrole dodržiavania zásad bezlepkovej diéty.

Už celé desaťročia sa rôzne práce venujú možnostiam diagnostiky celiakie už v jej iniciálnom štádiu. V rutinnej klinickej praxi je problematrická najmä diagnostika atypických foriem celiakie, prípadne celiakie s pridruženým priebehom iného patologického procesu. V našej práci popisujeme pri pozitivite AEA a JAB výrazný histopatologický nález, ktorý zdôvodňujeme prejavom pokročilej fázy ochorenia. Prokopová [30] uvádza, že čím závažnejšie sú histopatologické zmeny na sliznici tenkého čreva, tým je vyššia aj senzitivita AEA. Aj Buc [2] konštatuje, že titre AEA sú vo vzťahu so závažnosťou choroby. Výsledky prác mnohých autorov pritom poukazujú,

že po nasadení bezlepkovej diéty vymizne ako prvá práve pozitivita AEA. Vyšetrenie AEA je v diagnostike celiakie preto možné realizovať len u pacientov s lepkom v strave. Aj tieto závery determinujú potrebu porovnávať klinický obraz s čo najširším spektrom výsledkov laboratórnej diagnostiky. Frič a Zavoral [11] upozorňujú na zdĺhavý proces rôznych vyšetrení pri atypickej, ale i typickej forme celiakie. To sa však vzťahuje aj na pediatrických pacientov a preto je pre včasnú diagnostiku celiakie prínosom skoré stanovenie AEA a t-TG na základe anamnézy, klinického obrazu a výsledkov laboratórnych vyšetrení aj v ambulancii lekára prvého kontaktu.

Záver

Zavedenie nových sérologických vyšetrení prinieslo kvalitatívnu zmenu v diagnostike celiakie aj v klinickej praxi pediatra. V našej práci sme chceli poukázať na potrebu včasného stanovenia AEA a t-TG u pacientov, ktorých anamnéza, klinický obraz, alebo výsledky laboratórnych vyšetrení poukazujú na možnú celiakiu a tým predísť rozvoju vážnejších foriem ochorenia a jeho komplikácií. Pritom sa zmieňujeme o komplementárnom chovaní AEA a JAB. O ich zachovaní v diagnostickom algoritme, včítane ich využitia v procese kontroly dodržiavania zásad bezlepkovej diéty detským pacientom. Z pohľadu rutinnej praxe klinického kolegu sú uvedené výhody a nevýhody AEA, resp. t-TG. Uvádza sa, aby sa pri zasielaní materiálu na vzdialenejšie pracoviská s ponukou vzácnych vyšetrení, včítane vyšetrenia t-TG dodržiavali prísne zásady manipulácie vzhľadom k možnosti výskytu falošných výsledkov. Doporučuje sa, aby boli AEA a t-TG bežne vyšetrované už v ambulancii lekára prvého kontaktu.

Literatúra

1. Berger E. Zur allergischen pathogenese der cöliakie. Bibliotheca Paediatrica 1958; 67(Suppl 1): 55–56.

2. Buc M. Celiakia – súčasný pohľad na imunopatogézu choroby. Int Med 2004; 4: 352–357.
3. Burgin-Wolf A, Gaze H, Hadziselimovic F et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. Arch Dis Child 1991; 66: 941–947.
4. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of coeliac disease. Int J Biochem Cell Biol 2004; 36: 17–24.
5. Dietrich W, Ehnis T, Bauer M et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. Nat Med 1997; 50: 797–801.
6. Dvořák M. Biochemická vyšetrení u malabsorpčného syndromu. Prakt Lék 1992; 72: 24–26.
7. Dvořák M. Glutenová enteropathie v pohľadu praktického lekára. Prakt Lék 1998; 78: 326–327.
8. Farrell RF, Kelly CP. Diagnosis of coeliac sprue. Am J Gastro 2001; 96: 3237–3246.
9. Ferreira M, Davies SL, Butler M et al. Endomysial antibody: is the best screening test for coeliac disease? Gut 1992; 33: 1633–1637.
10. Frič P. Celiakální sprue (aktuální přehled). Vnitř Lék 2003; 49: 465–473.
11. Frič P, Zavoral M. Céliakální sprue dospělých – opomíjená choroba. Prakt Lék 2003; 83: 62–65.
12. Goldemund K. Celiakie. Pediatrie pro praxi 2001; 2: 106–111.
13. Gregar I, Kolec A, Koječký Z et al. Celiakie dospělých – klinické projevy a přidružená onemocnění. Prakt Lék 2000; 80: 617–620.
14. Chorselski TP, Sulej J, Tchorsewska H et al. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease, 325–334. In: Beutner EH, Nisengard RJ, Albibi B (eds.): Defined-immunofluorescence and related cytochemical methods. Ann NY Acad Sci 1983.
15. Ilavská A, Paulovičová E, Mikulecký M. Význam vyšetrenia sérologických markerov u pacientov s celiakiou. Čas Lék Čes 2002; 141: 487–490.
16. Ilavská A, Beňo I, Gomolčák P et al. Můžu být sérologické markery ukazovatelem diétních chýb u pacientov s celiakiou? Vnitř Lék 2004; 50: 208–212.
17. Janatková I, Malíčková K, Fučíková T et al. Diagnostický přínos stanovení autoprotilátok u gluten-senzitivní enteropatie. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2002; 51: 125–130.
18. Kárpáti S, Török E, Kósnai I. IgA class antibody against human jejenum in sera

of children with dermatitis herpetiformis. *J Invest Derm* 1986; 87: 703–706.

19. Kočna P. Glutenová enteropatie – nové diagnostické přístupy a screening, 20–23. In: 3. Sjezd Společnosti klinické biochemie. Hradec Králové, 1997.

20. Kohout P. Diagnostika a léčba celiakie. *Int Med* 2006; 7–8: 324–326.

21. Kotalová R, Nevoral J, Šmídová J. Tkáňové protilátky v diagnostice celiakální sprue. *Čes Slov Pediat* 1996; 51: 680–687.

22. Kumar V, Lerner A, Valeski JE et al. Endomysial antibodies in the diagnosis of celiac disease and the effect of gluten on antibody titers. *Immunol Invest* 1989; 18: 533–544.

23. Lukáš Z, Blatný J, Litzman J et al. Diagnostika celiakální sprue. *Čes Slov Pediat* 1999; 54: 566–571.

24. Meško D, Pullmann R, Nosálová G. Vademékum klinické biochemie. Martin: Osveta 1998. 1647 s.

25. Michalík I, Bauerová M. Celiakální ochorenie známe i neznáme. *Výživa a zdravie* 2001; 46: 10–12.

26. Nevoral J, Kotalová R. Celiakie I. část – Historie, etiopatogeneze, morfologie, protilátky. *Čes Slov Pediat* 1993; 48: 426–429.

27. Páv I. Celiakia v ambulantnej praxi. *Via Pract* 2006; 3: 22–24.

28. Pozler O, Nožička Z, Slížová D et al. Sérové protilátky proti endomysiu

a proti retikulínu. *Prakt Lék* 1997; 77: 332–335.

29. Pozler O, Neumann D. Diabetes a celiakie. *Vnitř Lék* 2004; 50: 412–414.

30. Prokopová L. Celiakie – závažné onemocnění. *Vnitř Lék* 2003; 49: 474–481.

31. Seah PP, Fry L, Hoffbrand AV et al. Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and adult coeliac disease. *Lancet* 1971; 1: 834–836.

Ing. Peter Makovický, Ph.D.

www.fnnitra.sk

e-mail: pmakovicky@email.cz

Doručeno do redakce: 18. 7. 2007

Přijato po recenzi: 27. 9. 2007

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně a Spolek českých lékařů v Brně

pořádají

pod záštitou děkana Lékařské fakulty MU Brno prof. MUDr. Jana Žaloudíka, CSc.,

26. února 2008 ve 14:00 v hotelu Voroněž v Brně

Odborné sympozium při příležitosti 25. výročí první úspěšné transplantace jater

Program:

1. J. Černý, *CKTCH Brno*:

Historie transplantace jater v Brně

2. P. Trunečka, *IKEM Praha*:

Vývoj v indikacích k transplantaci jater

3. J. Ondrášek, *CKTCH Brno*:

Vývoj chirurgických technik u transplantace jater

4. P. Husa, *LF MU a FN Brno-Bohunice*:

Virové hepatitidy a indikace k transplantaci jater

5. P. Studeník, *CKTCH Brno*:

Výsledky transplantace jater u virových hepatitid

6. V. Mejzlík, *CKTCH Brno*:

Potransplantační sledování pacientů

7. P. Němec, *CKTCH Brno*:

Výsledky programu transplantace jater v Brně