

Význam a možnosti screeningu v diagnostice celiakie – editorial

L. Prokopová

Interní gastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Aleš Hep, CSc.

Makovický P, Rimárová K. Význam a možnosti skrínungu v diagnostice celiakie. Vnitř Lék 2011; 57(2): 183–188.

Celiakie (CD) je celoživotní, genetické (HLA DQ2-DQ8) autoimunitní onemocnění. K manifestaci onemocnění je třeba různě dlouhá perioda konzumace obilovin s obsahem lepku. Klinické symptomy provázející celiakii jsou u dětí a dospělých odlišné (fenotyp onemocnění je rozdílný). V dětském věku převažují typické gastrointestinální příznaky s průjmy, anémií, váhovým úbytkem. U dospělých jsou častější atypické mimostřevní projevy (sideropenická anémie, kožní projevy, neuropsychické poruchy, předčasná osteoporóza, poruchy fertility, syndrom dráždivého tračníku a další). Celiakie asociuje s řadou autoimunitních chorob (diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní tyreoiditidou a hepatitidou a dalšími). Jedinou kauzální léčbou zůstává i v dnešní době bezlepková dieta.

Stěžejním okamžikem pro zlepšení diagnostiky a screeningu celiakie bylo zavedení nových sérologických diagnostických metod: stanovení autoprotilátek proti tkáňové transglutamináze – tTG (senzitivita 98%, specifita 98%) a endomysiu – EMA (senzitivita 97%, specifita 99%, některé práce uvádějí až 100% senzitivitu i specifitu). Při podezření na celiakii je v klinické praxi za základní vyšetření považováno stanovení autoprotilátek tTGA ve třídě IgA, neboť jde o dostupnou, standardizovanou kvantitativní metodu používající jednotný antigen.

Cena tohoto vyšetření je ekonomicky přijatelná. Hodnocení autoprotilátek IgA EMA je metodou kvalitativní, z ekonomického hlediska nákladnější, zatíženou subjektivním pohledem a vyžadující zkušenosti (fluorescenční vyšetření na různém typu tkání). Proto je pro základní screening preferováno stanovení tTGA.

Sérologické testy vedly k vyššímu zachytu nemocných s celiakií a nárůstu prevalence nemoci nejen v západních zemích, ale i České republice až na 1 : 100–250. Zlepšila se možnost odhalení CD i u těch nemocných, kteří mají jen minimální klinickou symptomatologii s atypickými projevy [1]. Interpretace výsledků sérologických vyšetření přináší určitá úskalí, na která je potřeba nezapomínat. Autoprotilátky mohou být falešně negativní:

1. při selektivním IgA deficitu (nutno doplnit protilátky ve třídě IgG),
2. byla-li již zahájena bezglutenová – bezlepková dieta a
3. u dětí do 2 let (schopnost produkovat autoprotilátky se posouvá do vyššího věku nemocných).

Jsou-li titry autoprotilátek nízké, můžeme očekávat jen fokální – segmentární změny sliznice tenkého střeva a nižší pravděpodobnost zachytu pro CD typických změn v biopsiích sliznice tenkého střeva. Optimální je v těchto případech zpracování většího počtu vzorků sliznice distál-

ního duodena. Kolik vzorků je skutečně vhodné odebrat a zpracovat, zatím žádná směrnice jednotně nestanovuje. AGA doporučuje odběr nejméně 3 vzorků z distálního duodena. Pozitivita sérologických testů neznamená potvrzení diagnózy celiakie. Autoprotilátky mohou být pozitivní např. po terapii antibiotiky, nesteroidními antirevmatiky, po některých infektech (změny střevní propustnosti?). Přitom další vyšetření celiakii u těchto nemocných nepotvrdí. Proto nelze akceptovat stanovení diagnózy celiakie pouze na podkladě positivity sérových autoprotilátek a je nutné respektovat doporučený diagnostický postup dle kritérií ESPGHAN. Z dosavadní praxe rovněž vyplynulo, že téměř 30% nových pacientů s podezřením na CD bývá séronegativních (= nemá autoprotilátky). Histologické změny zachycené při vyšetření sliznice tenkého střeva jsou u těchto nemocných minimální. Je pravděpodobné, že stupeň poškození sliznice tenkého střeva odráží nízkou sérologickou pozitivitu autoprotilátek. Proto je vhodné již při screeningu stratifikovat nemocné s podezřením na CD na 2 skupiny:

1. s vysokým rizikem a/nebo
2. s nízkým rizikem diagnózy CD.

U vysoce rizikové – symptomatické skupiny (průjem, anémie, váhový úbytek) je pravděpodobnost zachytu celiakie vysoká a dokončení kompletní diagnózy

tiky celiakie dle kritérií ESPGHAN je vždy indikováno. U nízkorizikové skupiny je při podezření na celiakii metodou první volby sérologický screening. Literatura přináší reference o nových sérologických testech, které by mohly být v budoucnu využity pro screening CD: stanovení DGP protilátek (protilátky proti deamidovaným gliadinovým peptidům). DGP podle pilotních studií Nachmana a Sugai vykazují pozitivitu až u 30% případů séronegativní CD. Zdá se, že tyto autoprotiátky by mohly být využity jako metoda první volby při screeningu CD, optimálně v kombinaci anti DGP/tTG [3].

Histopatologie je dalším článkem diagnostického algoritmu celiakie, který je nutno interpretovat s určitou opatrností. Stupeň slizničních změn bývá u celiakie velmi rozmanitý, nejtěžší slizniční změny zpravidla zachytíme v orálních segmentech tenkého střeva, směrem aborálním intenzita slizničních změn klesá. Klinická symptomatologie více kopíruje celkový rozsah – délku poškozeného segmentu tenkého střeva než stupeň histologických změn. Histologické změny sliznice tenkého střeva typické pro celiakii (s atrofií klků, hyperplazií krypt a zmnožením IEL – intraepiteliálních lymfocytů), nelze z pohledu morfologické diagnostiky považovat za patognomické. Tyto nálezy jsou nespecifické, vyskytují se u řady onemocnění, která svou symptomatologií celiakii napodobují (CD-like enteropatie). Tato onemocnění nesmíme v diferenciálně diagnostickém algoritmu opomenout (např. potravinové alergie, infekce, polékové poškození tenkého střeva, CVID + IgA selektivní imunodeficit, Crohnova choroba a další). Interpretace histopatologického vyšetření je závislá nejen na zkušenostech patologa, ale i míře informací, které má patolog od klinika při vyšetření k dispozici (klinicko-patologická korelace). V indikovaných případech může patolog doplnit některá méně standardní vyšetření, např. imunohistochemickou detekci IEL pomocí anti-CD3 protilátky (hodnocení počtu a distribuce IEL) a/nebo MIB-1 protilátky (detekce antigenu proliferujících buněk

Ki-67) [4]. Určitou nadějí do budoucna by mohla být možnost stanovení gluten-dependentních slizničních transglutamináza 2 IgA autoprotiátkových depozit (TG2-IgA depozit) ve sliznici tenkého střeva, která jsou detekovatelná i při absenci sérologické positivity tTGa [2]. Tyto vysoce sofistikované metody jsou však v běžné praxi pro svou náročnost nedostupné. Autoři zabývající se histopatologickou diagnostikou upozorňují, že při hodnocení horní hranice normálního počtu IEL (považované u CD za nejčasnější histologickou změnu), je používán 40 let starý limit horní hranice počtu IEL – 40 IEL na 100 epiteliálních buněk. Přitom by měl pro toto hodnocení již standardně platit limit nový, 20–25 IEL na 100 epiteliálních buněk.

Různorodá klinická symptomatologie nemocných s celiakií, opomíjení možnosti tohoto onemocnění a nedodržování diagnostických kritérií, to jsou velmi pravděpodobně hlavními důvody, proč celiakii i v českých podmínkách diagnostikujeme pozdě. Dalším důvodem je, že stále nemáme k dispozici spolehlivý test, který by dokázal CD jednoznačně potvrdit a nebo vyloučit. Chybí i přesnější sérové markery k hodnocení aktivity onemocnění. Nezbyvá nám tedy než dodržet standardní, zavedené postupy. Definitivní stanovení diagnózy celiakie musí být výsledkem klinicko-laboratorní-histopatologické korelace a mělo by odpovídat zavedeným a uznávaným diagnostickým kritériím. Evropské společnosti pro pediatriickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN 1996): s diagnózou CD kompatibilní

1. anamnéza, klinický obraz, sérologické markery a histologie střevní biopsie,
2. bezlepková dieta vede k úpravě klinického stavu a titru autoprotiátek,
3. proband je > 2 let,
4. diferenciální diagnóza vyloučila jiné onemocnění napodobující celiakii – CD-like enteropatii.

Přes významný pokrok, který byl ve screeningu a diagnostice celiakie dosud učiněn, zůstává 70–80% případů celiakie stále neodhaleno. Je pravděpo-

dobné, že u části lékařské veřejnosti přetrvává mýtus, že celiakie je onemocnění pouze dětského věku. U dospělých nemocných, zejména s atypickými projevy, je celiakie stále opomíjeným onemocněním. Pilotní práci, analyzující současný neuspokojivý stav diagnostiky celiakie v České republice, publikovali prof. Frič a Ing. Bušínová v roce 2008 [5], na základě zpracování údajů ankety Poradenského centra pro bezlepkovou dietu. Nejsou plně respektovány doporučení pro screening a diagnostiku celiakie. Úroveň informovanosti české lékařské veřejnosti není optimální. Ke stanovení diagnózy celiakie musí nemocní kontaktovat více než jednoho praktického lékaře nebo gastroenterologa. Značný počet nediagnostikovaných nemocných s atypickými projevy je v péči specialistů z odborností mimo gastroenterologii [5,6]. Obdobná situace panuje bohužel i v jiných zemích, včetně USA. Podmínkou úspěšné diagnostiky celiakie je tedy informovaná široká lékařská veřejnost, která dokáže využít současné dostupné metody cíleného screeningu k časnému odhalení tohoto onemocnění.

Literatura

1. Salmi TT, Collin P et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006; 55: 1746–1753.
2. Lindfors K et al. Secretion of coeliac disease autoantibodies after in vitro gliadin challenge is dependent on small-bowel mucosal transglutaminase 2-specific IgA deposits. *BMC Immunol* 2008; 29: 6.
3. Sugai E et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3144–3152.
4. Švajdler J, Bohuš P, Ryhlý B. Histopatologická diagnóza a diferenciální diagnóza celiakie: přehled pro gastroenterology. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2010; 3: 24–30.
5. Frič P, Bušínová I. Celiakie – pohledy z druhé strany. *Interní medicína pro praxi* 2008; 10: 482–484.
6. Frič P. Celiakální sprue – současnost a perspektiva. *Postgrad Med* 2006; 8: 588–593.

MUDr. Lucie Prokopová
www.fnbno.cz
e-mail: lprokopova@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 24. 9. 2010