



Význam a možnosti skríningu v diagnostike celiakie

P. Makovický¹, K. Rimárová²

¹ Czech University of Life Sciences in Prague, Department of Veterinary Sciences, Praha, vedoucí katedry doc. MVDr. Radko Rajmon, Ph.D.

² Pavol Jozef Šafárik University in Košice, Department of Public Health, Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MVDr. Lýdia Čisláková, CSc.

Súhrn: Napriek tomu, že metodický postup diagnostiky celiakie bol vypracovaný a akceptovaný viacerými odbornými spoločnosťami, neustále sme svedkami jej nedostatočnej diagnostiky tak v populácii detí, ale najmä dospelých. V dostupnej odbornej literatúre boli pritom opakovane publikované práce, ktoré upozorňovali na túto skutočnosť formou vedeckých prác, krátkych prípadových štúdií, kompilačných prác a v ucelenom postupe podporovali skrínigové metódy. Z doterajších výsledkov prác renomovaných českých a slovenských autorov pritom vyplýva, že v súčasnosti je diagnostikované len malé percento celiakie z celkového množstva. Vzhľadom k tejto skutočnosti neustále sa hľadajú postupy, prostredníctvom ktorých by bolo možné diagnostikovať ochorenie už v iniciálnom štádiu. Zlatým štandardom diagnostiky ostáva bioptické vyšetrenie vzorky zo sliznice tenkého čreva. V cieľnom diagnostickom algoritme predchádza biopsii použitie menej invazívnych metód. Tieto sa uplatňujú obzvlášť u atypických foriem a sú založené na vyšetrení cirkulujúcich autoprotílátok v sére. Ich aplikácia a použitie má celý rad výhod. Praktické klinické skúsenosti však ukázali, že svojou výpovednou hodnotou nemajú vždy dostatočnú špecifitu a senzitivitu. Autori práce sa na základe vlastných skúseností a iných literárnych údajov vyjadrujú k problematike skrínigu a diagnostike celiakie. Je zrejmé, že aplikáciou cieľného skrínigu dôjde nesporne k odhaleniu nových, predovšetkým atypických foriem celiakie, ale časť ostane aj naďalej nediagnostikovaná. Diagnózu celiakie je teda možné stanoviť na základe klinickej, laboratórnej a histopatologickej korelácie aj s rešpektovaním možných úskalí.

Kľúčové slová: autoprotílátka – celiakia – diagnostika – intraepitelové lymfocyty – lepok – tenké črevo

The importance of and options available for screening of celiac disease

Summary: Even though guidelines for diagnosing celiac disease have been compiled and accepted by a number of expert associations, this disease continues to be under-diagnosed in children and, particularly, in adults. This is even though numerous scientific papers, short case studies and review papers have been published highlighting this issue and consensually supporting screening methods. In addition, research results by reputable Czech and Slovak authors suggest that, at present, only a small proportion of all cases of celiac disease are correctly diagnosed. Considering this, methods to diagnose the disease in its initial stage are continuously being sought. Biopsy of the mucosa of the small intestine remains the gold standard when diagnosing celiac disease. Within the targeted diagnostic algorithm, less invasive techniques should precede biopsy. These are applied mainly in cases of atypical forms of the disease and are based on an examination of serum autoantibodies. Their application and use is advantageous from many perspectives. However, practical clinical experience showed that they are not always sufficiently specific and sensitive. Using their own experience and published literature, the authors discuss the issues of screening and diagnosing celiac disease. It is obvious that targeted screening will undoubtedly uncover new, mainly atypical forms of celiac disease, while some cases shall remain undiagnosed. The diagnosis of celiac disease can be made on the basis of clinical, laboratory and histopathological correlation, respecting possible difficulties.

Key words: autoantibody – celiac disease – diagnostics – intraepithelial lymphocytes – gluten – small bowel

Úvod

Celiakia je ochorenie, vyznačujúce sa neznášanlivosťou lepku. Jedná sa o celoživotné ochorenie s jedinou relevantnou terapiou spočívajúcou v dodržiavaní prísnej bezlepkovej diéty. V klinickej praxi sa rozlišuje viacero foriem ochorenia. Ide o typickú (klasickú), silentnú, latentnú, subklinickú a potenciálnu formu [20,21,48,67,70,86,92]. Ochorenie ostáva celosvetovo nedostatočne diagnostikované s poukázaním na fakt, že počet prípadov diagnostikovanej celiakie je oveľa nižší ako reálne počty celiatikov. Túto skutočnosť nezávisle potvrdili viacerí zahra-

niční [2,9,52], českí aj slovenskí autori [1,38,58,74]. Na jedného pacienta s typickou celiakiou pripadá niekoľko nediagnostikovaných prípadov s atypickou symptomatológiou. Prevalencia ochorenia sa za posledné roky zvýšila na 1 : 250 až ku 1 : 100. Po prijatí známej teórie tzv. modelu ľadovca sa začalo uvažovať o aktívnejšom vyhľadávaní ochorenia v populácii detí i dospelých. Neustále sa rozširujúcim spektrom symptómov, ktoré by mohli upozorňovať na atypické formy, sa tento problém stal multidisciplinárnym. Prestalo platiť pravidlo raritnej diagnózy. Keďže terapeutické postupy boli štandardizované

a odbornou verejnosťou prijaté, ostala v klinickej praxi problematická časť ranej diagnostiky. Tak praktické ako aj výskumné skúsenosti zo zahraničia favorizovali v prvom kroku diagnostického algoritmu typických a atypických foriem zavedenie celoplošného skrínigu, aj keď tento bol plánovaný najmä pre rizikové skupiny. Hlavnou myšlienkou a zároveň cieľom bolo zachytiť všetky formy v populácii detí i dospelých prostredníctvom rýchlych a menej invazívnych vyšetrení. Na komerčnom trhu existuje širšia ponuka jednotlivých setov autoprotílátok, ktoré majú rôznu výpovednú hodnotu, pričom slúžia aj k detekcii ce-



lého spektra iných autoimunitných a systémových ochorení. V práci popisujeme význam a možnosti autoprotilátok v skrínungu celiakie. Takéto práce boli už viackrát publikované [7,57,94]. V našej publikácii vychádzame z vlastných skúseností, výsledkov a vyjadrujeme sa k pozitívam i negatívam cieleného, eventuálne celoplošného skrínungu, vrátane diskusie jeho alternatív.

Diskusia

Celiakia je z nedávnej minulosti dobre známa ako detské ochorenie, s charakteristickou symptomatológiou. S podobnými prípadmi sa dnes bežne stretáva predovšetkým pediater, eventuálne i iní špecialisti [39,100]. Ešte v 80. rokoch 20. storočia sa v niektorých prácach vyskytujú aj kontroverzejšie vyjadrenia o klesajúcej incidencii celiakie [75,88]. Iní autori zaoberajúci sa touto problematikou v skutočnosti potvrdzujú opak [98]. Podrobnejšie štúdie odhaľujú meniaci sa klinický obraz ochorenia u dospelých oproti detskej forme so značne variabilnou symptomatológiou [18,36,44,47,53,89]. Dnes je už známe, že adultná forma ochorenia sa manifestuje aj extraintestinálne a atypické formy sú častejšie než klasická [19,25,27,71], pričom ani u detí nejde vždy o klasickú symptomatológiu [8,95]. Praktické skúsenosti dokumentujú, že dlhodobá a problematická je práve diagnostika atypických foriem. V snahe o zlepšenie diagnostiky sa tejto problematike venovalo v posledných desaťročiach veľké množstvo odborných a vedeckých prác. Ich spoločným menovateľom bola a ostáva snaha upozorniť celú lekársku verejnosť na symptomatológiu typických, či atypických foriem pri ich odhaľovaní s nasadením relevantnej terapie. Tieto trendy sú aktuálne tak v zahraničí ako aj v Českej republike či na Slovensku [26,29,41,42,55,65,91].

Z množstva prác citujeme kolektív Mc Loughlina et al [60], ktorí na základe väčšej celoeurópskej štúdie poukazujú na rozdiely diagnostikovaných

pacientov v jednotlivých štátoch. Z ich výsledkov vyplývajú dve skutočnosti. Prevalencia ochorenia je v celej európskej populácii vysoká, ale rozdiely v diagnostike sú markantné. Na príkladoch konkrétne: Maďarko (1 : 85), Estónsko (1 : 88), Fínsko (1 : 99), Veľká Británia (1 : 100) až po Chorvátsko (1 : 500). V Českej republike, a teda aj na Slovensku sa predpokladá prevalencia 1 : 250. V práci popredných českých odborníkov sa pritom uvádza, že v súčasnosti je na území Českej republiky diagnostikovaných len 10–15% z celkového počtu celiatikov [23]. Pre porovnanie, v publikácii z pera popredných slovenských odborníkov, ktorí vypracovali „Štandardný diagnostický a terapeutický postup“, sa dozvedáme, že k januáru roku 2008 bolo na Slovensku diagnostikovaných 7 930 pacientov, čo činí prevalenciu 1 : 677 [68]. Aj z týchto údajov vyplýva, že diagnostika stále nie je dostatočná.

Hľadajú sa preto cesty, ktoré by umožnili diagnostikovať ochorenie už v rannom štádiu. Hlavnými kritériami výberu ostávajú parametre ako: minimálna invázia, minimálna pracovná zaťaženosť, rýchly čo najpresnejší výstup a nakoniec aj akceptovateľná cena. V tomto čase sa v praxi už dávno používajú aj jednotlivé autoprotilátky [15,33]. Analyzuje sa aj dôveryhodnosť a možnosti diagnostiky prostredníctvom týchto testov. Dnes sú už bežnou súčasťou klinickej praxe a ich aplikáciou sa odhaľuje množstvo foriem i v rutinej histopatologickej praxi [59]. Práve metódy sérových autoprotilátok priniesli možnosti rýchleho a predovšetkým menej invázivného skrínungu. Pri jeho odporúčaní sa veľmi správne vychádzalo z predpokladu, že aplikáciou dôjde k zachyteniu množstva atypických foriem. Túto skutočnosť nakoniec dokumentujú aj výsledky našich prác [56,73]. V publikácii Majorovej et al [54] sa v tomto zmysle ako príklad uvádza Fínsko, ktoré „prehnilo“ cez skrínung celú populáciu so záverom 20 000 nových pacientov. Aj v národnom programe USA, ktorý sa s obľubou spomína i vo

viacerých domácich prácach, sa zistilo, že väčšina novodiagnostikovaných pacientov nemala extraintestinálnu symptomatológiu [17,96,97]. Okrem toho sa mnohí pacienti aj pri klasickej symptomatológii často už pre budúcnosť stavali negatívne k bioptickému vyšetreniu, ktoré sa takto odkladalo. Napriek tomu sa nakoniec od celoplošného skrínungu upustilo tak u nás, ako aj v podmienkach iných štátov. Každopádne možno konštatovať, že dobre zabehnutá forma skrínungu funguje na viacerých pracoviskách. Dôvodov upustenia od celoplošného skrínungu je niekoľko. Jedná sa najmä o otázky nedostatočnej špecifity a senzitivity jednotlivých autoprotilátok, nie celkom jasné kolísanie ich hodnôt a negatívita aj pri pozitívnom bioptickom náleze, eventuálne pozitívita v kontexte s preinfiltratívnou léziou [49,50,64]. Bolo zistené, že senzitivita a špecifita jednotlivých autoprotilátok nie je vždy 100% [35,62]. V práci Rossiho et al [76] sa popisujú vzťahy medzi AEA a deštrukčnou léziou slizničného poškodenia. V ďalších prácach, ktoré publikoval Rostami et al [77,78] je už opakovane uvedené, že stupeň positivity antiendomyziálnych protilátok (AEA) je depedentný na stupni poškodenia sliznice tenkého čreva. Obzvlášť totálna atrofia klkového reliéfu (MARSH IIIC) je vo vzťahu s výraznou pozitivitou AEA. Podobne sa vyjadruje aj Tarmure et al [93]. Uvedené sa týka aj positivity tkanivovej transglutaminázy (t-TG), ktorej hodnoty sú najviac výpovedné v kontexte s totálnou atrofiou klkového reliéfu [16] a pri klasickej forme nadobúdajú jej hodnoty vždy vyššie titre tak u neliečených, ako aj liečených pacientov [5]. Ďalšie práce zahraničných autorov dokumentujú naopak negatívitu protilátok aj pri aktívne prebiehajúcom ochorení [14,80,81].

Pri atypických formách však môže byť ochorenie aktívne aj pri minimálnych slizničných zmenách. V publikácii Rostamiho a Villianciho [79] sa uvádza, že zmeny vo svetelno-mikroskopickom obraze sú často tak jemné

až zanedbateľné, že diagnóza ostáva nakoniec prehliadnutá. Pozitívita autoprotilátok teda môže jednak viac kopírovať intenzitu histologických zmien sliznice tenkého čreva a jednak pri fokálnom poškodení menšej intenzity môžu byť jej hodnoty nízke, alebo aj negatívne. Klinický kolega sa pritom aj v našich podmienkach bežne stretáva s nízkou hodnotou jednotlivých autoprotilátok. Otázka spúšťacích mechanizmov v kontexte s variabilnou klinickou symptomatológiou ochorenia tak aj naďalej zostáva nejasná [10,24]. Tieto skutočnosti vnášajú do problematiky algoritmu diagnostiky nejasnosti a indikujú, že značná časť pacientov ostane aj po opakovanom skríningu nediagnostikovaná. Aj vzhľadom k tomu sa začalo následne uvažovať o kombinácii rôznych vyšetrení, eventuálne aj o substitúcii autoprotilátok plošným zavedením genetických vyšetrení na HLA-DQ2 a HLA-DQ8 [61]. Tak v podmienkach nášho štátu, ako aj v podmienkach okolitých štátov sa jedná o nákladné vyšetrenie, ktoré nie je možné spájať s celoplošným skríningom. Iné alternatívy, zahrňujúce bioptický odber vzorky tenkého čreva pri endoskopickom vyšetrení [40], eventuálne ultrasonografické vyšetrenie [3,63], sú už viazané na špecialistu a tým čiastočne aj limitované. Podľa domácich, ale i zahraničných údajov by prvým krokom v skríningu mala byť kombinácia metodík stanovenia protilátok k t-TG, eventuálne stanovenia protilátok proti endomýziu. Obe v triede IgA, alebo IgG. Aplikácia metodík by mohla zabezpečiť zachytenie čo najväčšieho počtu pozitívnych prípadov, čo korešponduje aj s ostatnými literárnymi údajmi [11,31,34]. Keďže vyšetrenie protilátok k t-TG v triede IgG nie je vzhľadom na nízku špecifickosť a senzitivitu prínosom, sľubnejšou metodikou by mohlo byť stanovenie protilátok v triede IgG proti deaminovanému gliadinu [69,84,99]. Stanovenie AEA protilátok je metodicky náročnejšie a vyžaduje aj skúsenosti laboratória, ale stále ostáva vhodným postupom.

Kľúčovú úlohu pri vývoji slizničných zmien zohrávajú intraepitelové lymfocyty (IEL). Ide o T-lymfocyty, ktoré rozpoznávajú nepeptidové antigény, stresové proteíny, pričom stimulujú bunky imunity [83]. Ich populácia narastá u neliečenej celiakie [4,12]. Bolo dokumentované, že mechanizmom apoptózy sa u latentnej celiakie T-lymfocyty eliminujú [51]. Morfológia sliznice tenkého čreva môže teda byť v kontexte s apoptózou IEL aj normálna. Mechanizmus apoptózy IEL môže pritom byť vo vzťahu s vývojom lymfomových ochorení [13]. Práve lymfomové ochorenia predstavujú vážne riziko neliečenej celiakie [6,37,45,46,66,87]. Po nasadení relevantnej terapie sa všetky riziká neliečenej choroby minimalizujú a redukujú [30,32,43,72,82]. V praxi je platná terapia vo forme celoživotnej prísnej bezlepkovej diéty. Na iných formách alternatívnej terapie sa stále pracuje, ale od roku 1888 prakticky stále platí, že diéta je najúčinnjším liečebným prostriedkom [28].

Záver

Diskusia na nami vedenú problematiku sú podľa nášho názoru v súčasnosti aktuálne. Ešte donedávna boli podobné príspevky často, a to i opakovane, prednášané aj na celoštátnych stretnutiach rôznych odborných spoločností, so spoločným cieľom podpory diagnostiky a rozpoznávania jej skrytých symptómov. Postupom času začala problematika v odborných kruhoch viac-menej rezonovať, aj keď určite stále ostáva aktuálnou. Dôvodom je snáď fakt, že za posledné obdobie nedošlo k žiadnym prevratným poznatkom v terapii ochorenia. Na ďalších alternatívnych terapeutických možnostiach sa síce na popredných svetových pracoviskách aj naďalej pracuje, ale ucelené klinicky aplikovateľné výsledky zatiaľ nie sú k dispozícii. Ide o „skrytú epidémiu“, preto každá nová informácia o ochorení, od terapie zahrňujúcej diagnostické postupy bude významná aj pre klinickú prax. Už dávnejšie sa začalo uvažovať nad rôznymi formami skrínungu ako alternatívou vyhľadávania atypických foriem ce-

liakie. Alternatíva cieleného skrínungu bola doporučená aj „Expertní skupinou ministerstva zdravotníctví pro celiakální sprue“ (ESCS), ktorá vypracovala „Memorandum celiakální sprue“ [17]. Táto bola neskôr zrušená, ale „Memorandum“, včítane odporúčaní ostávajú stále voľne prístupné odbornej i laickej verejnosti. Mimo diagnostických a terapeutických štandardov poukazuje tento dokument aj na sociálne aspekty postihnutých [22], ktoré svojím charakterom spadajú do oblasti posudkového lekárstva [85,90]. Na Slovensku bol vypracovaný vyššie spomínaný „Metodický list racionálnej farmakoterapie“, ktorý je na území Slovenskej republiky záväzný s dobre definovanými diagnostickými postupmi, zahrňujúc skríning rizikových skupín [68]. Kým budú k dispozícii niektoré nové, nádejnejšie metódy, je podľa nás potrebné maximálne využiť súčasné metódy skrínungu a po ochorení treba aktívne pátrať i v populácii dospelých.

Diagnózu celiakie je možné stanoviť na základe komplexu klinických, laboratórnych vyšetrení v kontexte s histopatologickým nálezom sliznice tenkého čreva. U vysoko podozrivých prípadoch nestačí pri skríningu len zopakovať sérologické vyšetrenia aj s vyšetrením protilátok, ale aj pri ich negativite je potrebné dokončiť diagnostiku kompletne zahrňujúcu diferenciálnu diagnostiku CD-like enteropatií. Súčasne je vždy nutná stratifikácia miery rizika celiakie na typ s vysokým a nízkym rizikom. Pacienti s vysokým rizikom by mali byť vyšetrení kompletne zahrňujúc aj bioptické vyšetrenie. Podľa nás je tento postup toho času najvhodnejšou alternatívou diagnostiky celiakie a vzhľadom k tomu ho odporúčame aj pre klinickú prax.

Práca bola vypracovaná za podpory grantu MSM 6046070901 a za podpory grantu NFP OPVaV-2009/2.1/03 SORO Centrum excelentnosti pre výskum faktorov ovplyvňujúcich zdravie so zameraním na skupinu marginalizovaných a imunokompromitovaných osôb kód ITMS: 26220120058 (100%).

Literatúra

1. Albín A, Bužga R, Dvořáčková J et al. Přínos rutinních endoskopických biopsií sliznice duodena pro záchyt celiakie dospělých – první zkušenosti. *Prakt Lék* 1999; 79: 151–153.
2. Anderson RP. Coeliac disease: current approach and future prospects. *Intern Med J* 2008; 38: 790–799.
3. Bartušek M, Vavříková V, Válek V et al. Využití ultrazvuku v diagnostice onemocnění střev. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2010; 64: 18–24.
4. Bhatnagar S, Tandon N. Diagnosis of celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 703–709.
5. Bruce SE, Bjarnason I, Peters TJ. Jejunal transglutaminase – demonstration of activity, enzyme-kinetics, substrate-specificity and levels in patients with celiac-disease. *Clin Sci* 1984; 66: P64.
6. Bunganič I, Fedurco M, Krajňák et al. Neliečená celiakia, lymfómy tenkého čreva. *Gastroenterol prax* 2005; 4: 42–47.
7. Canales P, Araya M, Alliende F et al. Diagnosis and clinical presentations of celiac disease. A multicenter study. *Rev Med Chile* 2009; 136: 296–303.
8. Catassi C, Fabiani E. The spectrum of coeliac disease in children. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 485–507.
9. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O et al. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1454–1460.
10. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010; 42: 530–538.
11. Dahele A, Kingstone K, Bode J et al. Anti-endomysial antibody negative celiac disease: does additional serological testing help? *Dig Dis Sci* 2001; 46: 214–221.
12. De Mascarel A, Belleannés G, Stanislas S et al. Mucosal intraepithelial T-lymphocytes in refractory celiac disease: a neoplastic population with a variable CD8 phenotype. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 744–751.
13. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Daló S et al. Intraepithelial and lamina propria lymphocytes show distinct patterns of apoptosis whereas both populations are active in Fas based cytotoxicity in coeliac disease. *Gut* 2001; 49: 380–386.
14. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Reliance on serum endomysial antibody testing underestimates the true prevalence of coeliac disease by one fifth. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 181–183.
15. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 10: 725–726.
16. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM et al. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 256–260.
17. Expertní skupina ministerstva zdravotnictví pro celiakální sprue (ESCS). Memorandum. 4.
18. Franeková L, Philipp T, Sedláčková M. Muskuloskeletární projevy při celiakii. *Čes Revmatol* 2007; 15: 190–196.
19. Franeková L, Sedláčková M. Mimosřevní projevy při celiakii. *Prakt Lék* 2008; 88: 240–243.
20. Frič P. Celiakální sprue (aktuální přehled). *Vnitř Lék* 2003; 49: 465–473.
21. Frič P, Zavoral M. Celiakální sprue dospělých – opojímená choroba. *Prakt Lék* 2003; 83: 62–65.
22. Frič P. Celiakie – celosvětová choroba mnoha tváří. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2008; 62: 187–189.
23. Frič P, Nevoral J. Cílený screening celiakie. *Interní Med* 2009; 11: 484–487.
24. Frühauf P, Lojda Z, Fabianová J et al. Mění se klinický obraz celiakální sprue v dětském věku. *Čas Lék Čes* 2006; 145: 470–474.
25. Frühauf P. Celiakální sprue. *Pediatr pro praxi*. 2007; 8: 333–335.
26. Füleová A, Stanková S, Halušková V et al. Je črevná biopsie aj v súčasnosti nevyhnutná pre stanovenie diagnózy celiakia? *Pediatrica* 2008; 3: 43–47.
27. Gasbarrini G, Malandrino N, Giorgio V et al. Celiac disease: whats new about it? *Dig Dis* 2008; 26: 121–127.
28. Gee S. On the coeliac affection. *St. Barth's Hosp Rep* 1888; 24: 17–20.
29. Goldmund K. Celiakie. *Pediatr pro praxi* 2001; 3: 106–111.
30. Gregar I, Kolek A, Koječský Z et al. Celiakie dospělých – klinické projevy a přidružená onemocnění. *Prakt Lék* 2000; 80: 617–620.
31. Gürtler L, Pekárová B, Gomolčák P et al. Imunologická diagnostika celiakie. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2005; 59: 450–452.
32. Holmes GKT, Prior P, Lane MR et al. Malignancy in celiac-disease – effect of a gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333–338.
33. Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H et al. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann N. Y. Acad Sci* 1983; 420: 325–334.
34. Ilavská A, Beňo I, Gomolčák P et al. Může být sérologické markery ukazovatelem dietních chýb u pacientov s celiakiou? *Vnitř Lék* 2004; 50: 208–212.
35. Janatková I, Malíčková K, Fučíková T et al. Diagnostický přínos stanovení autoprotilátek u gluten senzitivní enteropatie. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2002; 51: 125–130.
36. Jančula L. Celiakia. *Gastroenterol prax* 2006; 5: 146–152.
37. Kabíček P, Kabíčková E, Frühauf P et al. Maligní lymfom jako závažná komplikace celiakie diagnostikované v dorostovém věku. *Prakt Lék* 2004; 84: 260–262.
38. Kecerová J, Kotulovičová D, Fízíková I. Incidencia celiakie v detskej populácii v Žilinskom kraji. In: XXVI. Študentská vedecká konferencia, zborník abstraktov. Martin: JLF 2005: 37.
39. Kolek A. Celiakie. In: Mihál V et al. Vybrané kapitoly z pediatrie. Olomouc – UP 1998: 128.
40. Kollárová H, Pektor R, Šmajstrla V et al. Rutinní biopsie z duodena prováděna během gastroscopie – jedna z možností vyhledávání asymptomatické celiakie. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61: 245–248.
41. Kohout P. Diagnostika a léčba celiakie. *Interní Med* 2006; 7: 324–326.
42. Kohout P. Celiakie v ambulantní praxi. *Med pro praxi* 2007; 6: 250–252.
43. Kohout P. Novinky v bezlepkové dietě. *Interní Med* 2008; 10: 113–115.
44. Kružliak P. Hematologické prejavy celiakie. *Interná med* 2010; 10: 349–354.
45. Kružliak P, Čičmancová E. Celiakia u mladej pacientky komplikovaná vznikom črevnej intususcepencie s volvulom a sterkorálnou peritonitídou. *Gastroenterol prax* 2009; 8: 220–223.
46. Kružliak P, Čičmancová E. Význam celiakie jako prekancerózy T-lymfómu asociovaného s enteropatiou u geriatrických pacientov – kazuistika. *Interná med* 2009; 9: 546–549.
47. Kružliak P, Čičmancová E. Non-Hodgkinov T-lymfóm asociovaný s enteropatiou ako komplikácia neskoro diagnostikovanej celiakie u geriatrickej pacientky. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2010; 64: 7–11.
48. Kubincová L, Payer J, Killinger Z et al. Celiakia – častá príčina „idiopatickej osteoporózy“ premenopauzálnych a časne postmenopauzálnych žien. *Vnitř Lék* 2007; 53: 1296–302.
49. Kurppa K, Ashorn M, Iitonen S et al. Celiac disease without villous atrophy in children: a prospective study. *J Pediatr* 2010; 157: 373–380.
50. Leffler DA, Kelly CP. Update on the evaluation and diagnosis of celiac disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 191–196.
51. Lísová S, Ehrmann J, Kolek A et al. Imunohistochemická studie mechanismů apoptózy a proliferace ve sliznici tenkého střeva u celiakální sprue. *Česk-Slov Patol* 2005; 41: 85–93.
52. Lurie Y, Landau DA, Pfeffer J et al. Celiac disease diagnosed in the elderly. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 59–61.
53. Lo W, Sano K, Lebwohl B et al. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395–388.
54. Majorová E, Rimárová K, Kabátová J et al. Starostlivosť o pacienta s celiakiou. 1. vyd. Košice: Elfa 2009.

55. Malíčková K, Janatková I, Šandová P et al. Imunologická laboratorní vyšetření při podezření na celiakii. *Interní Med* 2005; 10: 440–443.
56. Makovický P, Makovický P, Klimik M et al. Pozitivita sérových protilátek proti endomýziu, jejunu a histopatologická diagnostika celiakie u dětí. *Vnitř Lék* 2008; 54: 25–30.
57. Makovický P. Sérové protilátky proti endomýziu (AEA) v diagnostickom algoritme celiakie. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2009; 58: 163–166.
58. Makovický P, Makovický P. Od diagnostiky celiakie až k možnostiam legislačných zmien. *Vnitř Lék* 2009; 55: 583–586.
59. Makovický P, Makovický P, Maxová M. Možnosti diagnostiky celiakie v biopctickej praxi. *Česk Slov Patol* 2009; 45: 14–18.
60. McLoughlin R, Sebastian SS, Qasim A et al. Coeliac disease in Europe. *Aliment Pharmacol Therapeut* 2003; S18: 45–48.
61. Mulder CJJ. Do we have to screen the general population for coeliac disease instead of only patients with so-called associated diseases? *Digest Liver Dis* 2000; 32: 780–781.
62. Murray JA. Serodiagnosis of coeliac disease. *Clin Lab Med* 1997; 17: 445–464.
63. Mushtag N, Marven S, Walker J et al. Small bowel intussusception in coeliac disease. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1833–1835.
64. Palička V. Celiakie a osteoporóza – je vazba natolik těsná, že vyžaduje akci? – editorial. *Vnitř Lék* 2007; 53: 1243–1244.
65. Pašková M, Dankovčíková A, Kuchta M. Celiakia u diabetika. *Pediatrics* 2009; 4: 197–199.
66. Pekárek B, Pekárková B, Kunčák B. Celiakia ako prekanceróza. *Gastroenterol prax*. 2009; 8: 31–33.
67. Pekárová B. Celiakia. In: Jurgoš Ľ, Kužela L, Hrušovský Š et al. *Gastroenterológia*. Bratislava: Veda 2006: 335–343.
68. Pekárková B, Pekárek B, Kabátová J. Štandardný diagnostický a terapeutický postup. *Metodický list racionálnej farmakoterapie*. Herba: 2009; 13: 7.
69. Prince HE. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deaminated gliadin peptides. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 150–151.
70. Prokopová L. Celiakie – závažné onemocnění. *Vnitř Lék* 2003; 49: 474–481.
71. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child* 2006; 91: 969–971.
72. Rimárová K. Potravinové alergény a lepok a ich vplyv na ľudský organizmus. *Život Prostr* 2008; 42: 189–193.
73. Rimárová K, Majorová E, Mareková M et al. Celiakia – choroba a diéta. Košice: Elfa 2008.
74. Rimárová K, Makovický P. Význam a možnosti skrínungu pri typických a atypických formách celiakie. *Gastroenterol prax* 2010; 9: 85–87.
75. Roma E, Panayiotou J, Karantana H et al. Changing patterns in the clinical presentation of paediatric coeliac disease: a 30-year study. *Digestion* 2009; 80: 185–191.
76. Rossi TM, Kumar V, Lerner A et al. Relationship of endomysial antibodies to jejunal mucosal pathology: specificity towards both symptomatic and asymptomatic coeliacs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 858–863.
77. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R et al. Sensitivity of antiendomysium and anti gliadin antibodies in untreated coeliac disease: Disappointing in clinical practise. *Amer J Gastroenterol* 1999; 94: 888–893.
78. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R et al. The relationship between anti-endomysium antibodies and villous atrophy in coeliac disease using both monkey and human substrate. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 439–442.
79. Rostami K, Villanacci V. Microscopic enteritis: novel prospect in coeliac disease clinical and immuno-histogenesis evolution in diagnosis and treatment strategies. *Dig. Liver Dis* 2009; 41: 245–252.
80. Salazar LIF, Ferrera NT, Jiménez BV et al. Diagnostic problems in adult coeliac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 24–28.
81. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006; 55: 1746–1753.
82. Scherer JR. Celiac disease. *Drugs Tod* 2008; 44: 75–88.
83. Sollid LM, Lundin KE. Diagnosis and treatment of coeliac disease. *Mucosal Immunol* 2009; 2: 3–7.
84. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3144–3152.
85. Stacke J. Posudková problematika u dětí s celiakií. *Rev Posud Lék* 2010; 13: 9–19.
86. Stachová I, Bánovčin P, Hyrdel R. Celiakia ako autoimunitné ochorenie tráviaceho traktu. *Gastroenterol prax* 2009; 8: 137–146.
87. Stein J. Clinical features and diagnosis of coeliac disease. *Internist* 2006; 47: 929–937.
88. Stevens FM, Egan-Mitchell B, Cryan E et al. Decreasing incidence of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1987; 62: 465–468.
89. Swinson CM, Levi AJ. Is coeliac-disease underdiagnosed. *BMJ* 2000; 281: 1258–1260.
90. Šírová L. Posuzování závislosti dětí pro účely příspěvku na péči. *Rev Posud Lék* 2008; 11: 23–25.
91. Škramlíková M. Cystická fibróza, která nebyla stmatem, a celiakie, která nebyla alergií na kravské mléko. *Pediatr pro praxi* 2002; 4: 198–200.
92. Štěpánek P, Štěpánek-Firkal P. Typické a atypické formy celiakie u dospělých. *Prakt Lék* 2007; 87: 739–740.
93. Tarmure S, Cristea A, Sampelean D et al. Serological and histological correlations in coeliac disease. *Rom J Intern Med* 2007; 45: 263–268.
94. Tesja-Kuna A, Topic E, Zizic V et al. Antiendomysial and anti gliadin antibodies in the diagnosis of coeliac disease in children of short stature. *Per Biol* 2008; 107: 235–238.
95. Tommasini A, Not T, Kiren V et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004; 89: 512–515.
96. Unsworth DJ, Brown DL. Serological screening suggests that adult coeliac-disease is underdiagnosed in the UK and increased the incidence by up to 12-percent. *Gut* 1994; 35: 61–64.
97. Utěšený J. Celiakální spruce – editorial. *Vnitř Lék* 2008; 54: 7–11.
98. Visakorpi JK, Maki M. Changing clinical-features of coeliac-disease. *Acta Paedr* 1994; S395: 10–13.
99. Vermeersch P, Richter T, Hauer AC et al. Use of likelihood ratios improves clinical interpretation of IgG and IgA anti-DGP antibody testing for coeliac disease in adults and children. *Clin Biochem* 2010; 411: 13–17.
100. Vospělová J, Tenora J, Karásková E et al. Celiakální krize u batolete. *Pediatr pro praxi* 2008; 9: 253–255.

Ing. Peter Makovický, PhD.
www.czu.cz
e-mail: pmakovicky@email.cz

Doručeno do redakce: 7. 5. 2010
Přijato po recenzii: 24. 11. 2010