

# Screening celiakie u pacientů s osteoporózou a osteopenií

P. Fojtík<sup>1</sup>, P. Novosad<sup>2</sup>, M. Kliment<sup>1</sup>, P. Hrdý<sup>2</sup>, A. Bóday<sup>3</sup>, R. Richterová<sup>3</sup>, O. Urban<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice, a. s., Ostrava-Vítkovice, přednosta MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.

<sup>2</sup> Osteologické centrum Mediekos Labor, a.s., Zlín, přednosta MUDr. Pavel Novosad

<sup>3</sup> Laboratoř molekulární biologie, vedoucí RNDr. Radmila Richterová, P&R Lab, a. s., Nový Jičín, ředitelka RNDr. Magdalena Uvírová

<sup>4</sup> Lékařská fakulta Ostravské univerzity Ostrava, děkan doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

**Souhrn:** Celiakie je tradičně vnímána jako onemocnění dětského věku s typickou formou provázenou hlavně střevními symptomy a projevy malabsorpce. Tento názor je dosud všeobecně přijímán i lékařskou veřejností. Z výsledků celoplošného screeningu v evropských zemích a USA plyne zjištění, že prevalence vzrostla z původních 1 : 1 000–1 500 na 1 : 70–550. V průměru se prevalence v západních zemích blíží 1 : 100. V České republice je odhad prevalence celiakie kolem 1 : 200–250. V ČR je tedy pravděpodobně postiženo kolem 40 000–50 000 osob. V současnosti je však diagnostikováno a sledováno jen 10–15 % z celkového počtu nemocných. Dospělí představují hlavní diagnostický problém, neboť obraz nemoci je u nich individuální a hlavními příznaky jsou příznaky atypické (mimostřevní). Jsou to anémie (převážně sideropenická), předčasná osteoporóza, herpetiformní (Duhringova) dermatitida, polyneuritidy, ataxie, deprese, poruchy chování, poruchy menstruačního cyklu a infertilita. Proto je v současnosti zaměřena pozornost na screening v těchto skupinách. Cílem naší studie bylo ověřit četnost celiakie u nemocných s již potvrzenou osteoporózou a osteopenií. Ve studii jsme potvrdili, že prevalence celiakie u studovaného souboru byla 1 : 50, tedy 2,2 %, a proto se domníváme, že je vhodné provádět screeningové vyšetření u těchto pacientů s následnou kauzální léčbou (bezlepkovou dietou).

**Klíčová slova:** celiakie – cílený screening – rizikové skupiny a choroby – osteoporóza – osteopenie – sekundární osteoporóza

## Screening of celiac disease in patients with osteoporosis and osteopenia

**Summary:** The celiac disease is traditionally viewed as the children's disease with a typical form accompanied mainly by intestinal symptoms and malabsorption. This opinion is still generally accepted by the medical community. Findings based on the area-wide screening show that the prevalence has risen from the original 1 : 1 000–1 500 to 1 : 70–550. The average prevalence in the western countries is nearly 1 : 100. The prevalence of the celiac disease in the Czech republic is estimated to be approximately 1 : 200–250. It means that the number of people in the Czech republic who are likely to be affected is about 40,000–50,000 people. Currently only 10–15% of the total number of the ill people are diagnosed and monitored. Adult patients represent the main diagnostic problem because their clinical pictures are individual and the main symptoms are atypical (nonenteral). These are anaemia (mainly sideropnic), early/premature osteoporosis, herpetiform (Duhring) dermatitis, polyneuritis, ataxia, depression, behavioural disorders, menstrual cycle disorders and infertility. Therefore our attention is currently focused on the screening of these groups of subjects. The purpose of our study was to check the frequency of the celiac disease with patients with diagnosed osteoporosis and osteopenia. In our study we have confirmed the assumption that the prevalence of the celiac disease in the group of subjects was 1 : 50, which means that 2.2% of patients with osteoporosis and osteopenia are affected by celiac sprue and therefore screening examination of these patients with the subsequent causal treatment (gluten-free diet) is recommended.

**Key words:** celiac disease – targeted screening – risk groups and disease – osteoporosis – osteopenia – secondary osteoporosis

## Úvod

**Celiakie** (CS, celiakální sprue, gluten senzitivní enteropatie, netropická sprue) je celoživotní geneticky podmíněné autoimunitní onemocnění. Manifestuje se u geneticky vnímavého jedince (asociace HLA-DQ2, HLA-DQ8) po různě dlouhé době konzumace obilovin s obsahem lepku (glutenu). Gliadinové peptidy (štěpné produkty lepku) po prezentaci HLA-DQ2 a HLA-DQ8 pozitivním

buňkám spouští ve sliznici tenkého střeva nepřiměřenou imunitní odpověď zprostředkovanou T-buňkami. Současně dochází k produkci vysoce specifických autoprotilátek (protilátky proti tkáňové transglutamináze – AtTGA). Konečným důsledkem reakce na lepek je poškození sliznice tenkého střeva (převážně duodena a jejuna) s různým stupněm atrofie a zánětlivých změn [1,2]. V současné době jsou překonána 2 dogmata, a to, že celiakie

je onemocnění dětského věku a že je to onemocnění jen mírného klimatu.

**Osteoporóza** (OP) je progresivní systémové onemocnění skeletu charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchami mikroarchitektury kostní tkáně s následným zvýšením fragility kostí a zvýšeným rizikem zlomenin. Zlomeniny obratlových těl vedou k poklesu výšky nemocných, zhoršení fyzických funkcí, poruchám hybnosti, zhoršení schopnosti starat se o sebe.

Odhaduje se, že v ČR trpí osteoporózou okolo 600 000 osob. Zlomeniny obratlových těl jsou nečastější klinickou manifestací OP. Předpokládá se, že více než 30 % žen mladších 75 let a 50 % žen starších 75 let má netraumatické zlomeniny obratlových těl. Zlomeniny krčku stehenní kosti jsou zase nejzávažnější komplikací OP. Vyžadují hospitalizaci, způsobují závažnou imobilitu a mohou vést k 10–20% zvýšení mortality během 1. roku po zlomenině [3]. **Osteopenie** se vyskytuje u 18–24 % pacientů s celiakií. U postmenopauzálních žen s celiakií je potvrzena OP u 34 % v lumbální oblasti a ve 27 % v oblasti krčku stehenní kosti. Periferní fraktury (předloktí a zápěstí) jsou nejčastější zlomeninou u 25 % ve věku 38–50 let. Hlavní skupinou běžně diagnostikované OP je postmenopauzální a senilní [4]. Část pacientů léčených pro osteoporózu má i osteoporózu sekundární, jejíž incidence je poměrně velká. U mužů je to kolem 30–60 %. U perimenopauzálních žen je to až 50 %. Hlavním problémem se tedy stává kombinace sekundární osteoporózy a nejběžnější osteoporózy postmenopauzální. Osteoporózu a osteopenii v rámci celiakie také nazýváme **metabolickým onemocněním skeletu**. Ze **sekundárních příčin osteoporózy** je nejčastější gastrointestinální, jak pro svoji četnost, tak důsledky ve spojení s poruchou nutrice. Jsou to zánětlivé onemocnění střev (morbus Crohn a ulcerózní kolitida), léčba glukokortikosteroidy, celiakální sprue, laktózová intolerance, jaterní onemocnění, žlučedná a střevní resekce, pankreatická insuficience a všechny typy malabsorpce. Diagnostika těchto onemocnění spadá do péče gastroenterologů, ale léčba osteoporózy zde má svá specifika, která zase spadají do péče osteologů. Proto je nutný mezioborový přístup. U celiakie je vliv na kost a vznik OP založen na malabsorpci živin s následnou poruchou pasivního i aktivního transportu Ca, snížení hladiny regulačního proteinu vitamínu D, sníženou hladinou vitamínu D, růstového hormonu

(GSF), inzulinu podobného růstového faktoru 1 (IGF-I) [5].

Podle kritérií Světové zdravotnické organizace pro screening jakékoliv choroby by měly být splněny tyto předpoklady:

1. choroba je léčitelná a neléčení má závažné důsledky;
2. úvodní metoda má být jednoduchá, levná a přijatelná pro probanda i poskytovatele;
3. pokud jde o metodu nepřímou, má vykazovat málo falešně pozitivních výsledků [6].

Celkový počet celiaků v Evropě se odhaduje asi na 3 miliony. Kvalifikovaný odhad prevalence celiakální sprue (CS) v ČR je na podkladě publikovaných studií 1 : 200–250 (0,4–0,5 %), což odpovídá celkovému počtu 40 000–50 000 celiaků. V současnosti je však diagnostikováno pouze 10–15 % z celkového počtu nemocných. Celiakie se tedy diagnostikuje v ČR nedostatečně a pozdě z mnoha důvodů. Příčinou je všeobecně malé povědomí o atypických formách celiakie u medicínské veřejnosti, ale také změna fenotypu celiakie s častějšími atypickými (mimoštrévními) projevy [7]. Jedním z atypických projevů je osteoporóza, na kterou jsme se v našem souboru zaměřili. Screening celiakie by se měl provádět u rizikových osob, rizikových chorob a podezřelých symptomů u autoimunitních chorob asociovaných s celiakií. Rizikové osoby jsou především rodinní příslušníci 1. stupně (děti, sourozenci, rodiče), zejména v přítomnosti podezřelých symptomů či autoimunitních onemocnění. Pokud je první výsledek sérologického vyšetření negativní, pak je doporučeno opakovat sérologické vyšetření v průběhu 2–3 let [8–10]. Rizikové choroby jsou anémie, většinou sideropenická, dermatitis herpetiformis (Duhring), již zmíněná osteoporóza, pak infertilita a poruchy menstruace a neuropsychické abnormality s polyneuropatií či ataxií a také deprese a poruchy chování. Autoimunitní choroby se vyskytují u celiaků

10–30krát častěji než u ostatní populace, pak mohou být příznaky překryty přidruženou chorobou. Rozpoznání celiakie a zahájení dietního opatření může zlepšit stav autoimunitní choroby. Podezřelé symptomy jsou anémie, úbytek tělesné hmotnosti a průjem (3 a více řídkých stolic denně). Jsou považovány za vysoce rizikové s doporučením vyšetřit biopsií [11].

## Cíl studie

Cílem naší studie bylo ověřit předpoklad, že prevalence celiakie ve skupině pacientů léčených pro osteoporózu a osteopenii je vyšší než prevalence v běžné populaci 1 : 200–250 (0,4–0,5 %).

## Metodika

Do studie byli zařazeni pacienti ze 2 osteologických pracovišť (Zlín a Ostrava – Osteologické centrum Medikos Labor, a. s.). Zařazení pacienti již byli léčeni pro osteoporózu nebo osteopenii, nebo byli nově vyšetřeni denzitometricky s nově zavedenou léčbou. Screening byl prováděn od června roku 2006 do září roku 2009. Vyřazení byli pacienti s již známou celiakií. Do studie byli zařazeni jen pacienti s verifikovanou osteoporózou a osteopenií denzitometricky dle kritérií WHO na denzitometru Lunar (GE). Pacienti podepsali informovaný souhlas o screeningu. Všem bylo provedeno sérologické vyšetření na tkáňovou transglutaminázu (AtTGA) ve třídě IgA metodou ELISA v laboratoři P&R Lab Nový Jičín. Laboratorní hodnoty tkáňové transglutaminázy v IgA i IgG mělo rozmezí negativní od 0,0 do 0,8 U/ml, pozitivní v rozmezí > 5 U/ml. Pro EMA stanované pomocí imunofluorescence bylo rozmezí negativní, hraniční, slabě pozitivní, pozitivní, silně pozitivní. Anti-gliadinové protilátky se hodnotily jako negativní v rozmezí 0–0,89, hraniční 0,9–1,0 a pozitivní > 1,0 IP (index positivity) [12]. Pacientům s pozitivitou protilátek AtTGA bylo navrženo endoskopické dovyšetření s odběrem biopsie z duodena pod va-

terskou papilou (4–6 vzorků) [13]. Endoskopické vyšetření bylo prováděno jedním endoskopistou, a to na pracovišti gastroenterologické ambulance Mediekos Labor, a. s., Zlín a endoskopickém pracovišti Centra péče o zažívací trakt Vítkovické nemocnice, a. s., Ostrava. Bioptické vzorky byly hodnoceny na patologii Onkologického centra Nový Jičín a patologii Mediekos Labor, a. s., Zlín dle doporučené Marschovy klasifikace [14]. Metodika diagnostiky celiakie byla převzata ze směrnice Evropské společnosti pro pediatriickou gastroenterologii, hematologii a výživu (ESPGHAN), revidované v roce 1990 s následujícími kritérii:

1. anamnéza a klinické příznaky kompatibilní s CS,
2. pozitivní sérologické testování markerů na celiakii,
3. biopsie – histologie s kompatibilním nálezem s CS,
4. zřetelná klinická a sérologická odpověď na bezlepkovou dietu,
5. vyloučení onemocnění s podobnými klinickými projevy,
6. jde o probanda staršího 2 let [15].

Diagnostika OP je založena na hodnocení kostní minerální denzity (BMD) pomocí dvouenergií absorpciometrie (DXA) s rozdělením do 3 skupin. Normální BMD: je definována jako T-skóre v rozsahu hodnot nižších než +2,5 a vyšších než –1,0 SD. Osteopenie: je definována jako T-skóre v rozmezí –1,0 až –2,5 SD včetně. Osteoporóza: je definována jako T-skóre nižší než –2,5 SD [3,4]. Pacienti sérologicky pozitivní byli vyšetřeni v gastroenterologické ambulanci Mediekos Labor, a. s., Zlín a Centra péče o zažívací trakt Vítkovické nemocnice Ostrava. Zde bylo provedeno klinické vyšetření dle protokolu se změřením hmotnosti, výšky, zhodnocením typických příznaků celiakie, atypických příznaků a asociovaných autoimunních chorob, byla odebrána anamnéza na medikaci steroidů a na toleranci mléka. Dále bylo provedeno genetické dovyšetření HLA DQ2

Tab. 1. Charakteristika souboru.

|                                            | Osteoporóza (OP)<br>(n = 1 584) | Osteopenie<br>(n = 661) |
|--------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| ženy/muži                                  | 4 2/3                           | 16/0                    |
| počet s celiakií                           | 35                              | 17                      |
| průměrný věk diagnózy OP dle DXA           | 54 ± 12 SD                      | 40 ± 14 SD              |
| průměrný věk diagnózy celiakie             | 57 ± 12,4 SD                    | 40 ± 12,8 SD            |
| prevalence dle sérologie na CS             | 2,14 %                          | 2,42 %                  |
| prevalence histologicky potvrzené CS       | 1,89 %                          | 2,26 %                  |
| CS – celiakální sprue, DXA – denzitometrie |                                 |                         |

a DQ8 a genetika na laktózovou intoleranci LCT: C/T-13910 a G/A-22018. Pak bylo doplněno roztestování na endomysální protilátky (EMA), protilátky proti gliadinu (AGA) a sérologie na potravinové alergie – mléko.

### Výsledky

Sérologicky bylo na tkáňovou transglutaminázu (AtTGA) vyšetřeno celkem 2 245 pacientů s osteoporózou a osteopenií. Celkově bylo ve skupině sérologicky pozitivních na AtTGA 50 pacientů (2,2 %), z toho 5 pacientů odmítlo endoskopické dovyšetření a další 2 pacienti byli vyšetřeni v této době na celiakii s pozitivitou EMA při negativním AtTGA. Verifikováno histologicky bylo 45 screenovaných pacientů (2 %). Ve skupině jen s osteoporózou bylo sérologicky vyšetřeno 1 584 pacientů a pozitivních na AtTGA bylo 34 pacientů (2,14 %), z toho 4 pacienti odmítli bioptické dovyšetření. Histologicky bylo tedy verifikováno ve skupině s osteoporózou celkem 30 pacientů (1,89 %). Ve skupině s osteopenií bylo sérologicky vyšetřeno 661 pacientů a pozitivních na AtTGA bylo celkem 16 (2,42 %) pacientů. Jedna pacientka odmítla endoskopické dovyšetření a u jedné pacientky byla verifikována celiakie dle EMA a histologie. Histologicky verifikováno bylo 15 pacientů (2,26 %). Dalších celkem 6 pacientů s celiakií, kteří byli histologicky verifikováni, nebylo do skupiny zařazeno, protože byli diagnostikováni mimo období screeningu a byli vyšetřeni pro rezistentní osteoporózu. Dalších 5 pacientů nesplnilo kritéria aktivní a atypické ce-

liakie dle ESPGHAN – byli zařazeni do skupiny potenciální celiakie.

### Charakteristika skupiny

Soubor pacientů s osteoporózou a osteopenií tvořilo 2 245 pacientů, z toho 2 128 (95 %) žen a 117 (5 %) mužů. Průměrný věk celkové skupiny pacientů s osteoporózou, osteopenií a celiakií byl 47 let. U skupiny s osteoporózou byl průměrný věk 54 let a s osteopenií 40 let. Nejmladší pacientka ve sledované skupině byla s Downovým syndromem a diagnostikovanou osteoporózou ve 12 letech. Nejstarší pacientce bylo 77 let, ale odmítla endoskopické dovyšetření pro špatnou mobilitu. Průměrný věk stanovení diagnózy celiakie v celé skupině byl 51 let, ve skupině s osteoporózou to bylo 57 let a ve skupině s osteopenií 40 let. Celkový poměr ženy/muži byl 46/6, ve skupině s osteoporózou 29/6 a ve skupině s osteopenií 17/0 (tab. 1).

Pozitivita protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA metodou ELISA byla u 50 pacientů. Další 2 pacienti zařazení do souboru měli pozitivitu EMA a potvrzenou atrofií sliznice histologicky. Negativní EMA při jasné pozitivitě AtTGA bylo celkem 4krát. U 2 pacientů jsme prokázali selektivní imunodeficit IgA. Tito pacienti měli hraničně pozitivní AtTGA ve skupině IgA, ale pozitivní sérologii AtTGA ve skupině IgG (tab. 2).

Genetické vyšetření bylo provedeno u 47 pacientů. Potvrdili jsme převahu polymorfismu HLA DQ2 v našem souboru, odpovídající literatuře. U jednoho pacienta byla genetika negativní,

**Tab. 2. Sérologické testy celiakie u pacientů s osteoporózou a osteopenií (vlastní soubor).**

| AGA | AgTGA | EMA | n (%)     |
|-----|-------|-----|-----------|
| +   | +     | +   | 30 (60 %) |
| -   | +     | +   | 14 (28 %) |
| -   | -     | +   | 2 (4 %)   |
| +   | +     | -   | 1 (2 %)   |
| -   | +     | -   | 3 (6 %)   |

AGA – antigliadinové protilátky, AgTGA – protilátky proti tkáňové transglutamináze IgA, EMA – endomyziální protilátky

**Tab. 3. Genetické testování pacientů s celiakií v souboru.**

|                 | Osteoporóza | Osteopenie | Průměr celkem |
|-----------------|-------------|------------|---------------|
| HLA DQ2         | 30          | 12         | 42 (90 %)     |
| HLA DQ8         | 2           | 1          | 3 (6 %)       |
| HLA DQ2/DQ8     | 1           | -          | 1 (2 %)       |
| HLA negativní   | 1           | -          | 1 (2 %)       |
| LCT homozygot   | 11          | 3          | 14 (40 %)     |
| LCT heterozygot | 11          | 4          | 15 (43 %)     |
| LCT negativní   | 4           | 2          | 6 (17 %)      |

LCT – polymorfismus genu pro laktózovou intoleranci

přesto měl vysokou pozitivitu titru AtTGA a potvrzenou atrofií sliznice histologicky. Genetické vyšetření na laktózovou intoleranci – LCT bylo vyšetřeno jen u 35 pacientů, z toho bylo pozitivních (homozygot a složený heterozygot) 27 (83 %) pacientů (tab. 3).

Z asociovaných chorob (tab. 4) byla nejčastější autoimunitní tyreoiditida u 13 pacientů (26 %). Další nejčastější chorobou byla Basedowova hyper-

tyreóza u 2 pacientů (4 %) a selektivní imunodeficit IgA u 2 pacientů (4 %).

Z nejčastějších zažívacích příznaků v souboru byla břišní distenze u 13 osob (22 %). Z atypických (mimo-střevních) příznaků byla nejčastější hypokalcemie a hypovitaminóza vitamínu D u 19 pacientů (38 %), pak hypovitaminóza kyseliny listové u 14 pacientů (28 %) a anémie u 10 osob (20 %) (tab. 5 a 6).

**Tab. 4. Asociované choroby u pacientů v souboru.**

| Asociované onemocnění             | Osteoporóza | Osteopenie | Celkem |
|-----------------------------------|-------------|------------|--------|
| DMIT                              | 0           | 0          | 0      |
| autoimunitní tyreoiditida         | 6           | 7          | 13     |
| Basedowova struma                 | 2           | 0          | 2      |
| autoimunitní hepatitida           | 1           | 0          | 1      |
| autoimunitní atrofická gastritida | 1           | 0          | 1      |
| autoimunitní krev. onemocnění     | 1           | 0          | 1      |
| PSC, PBC                          | 0           | 0          | 0      |
| IBD                               | 0           | 0          | 0      |
| Sjögrenův syndrom                 | 1           | 0          | 1      |
| Addisonova choroba                | 0           | 0          | 0      |
| IgA deficit                       | 0           | 2          | 2      |
| Downův syndrom                    | 1           | 0          | 1      |
| Turnerův syndrom                  | 0           | 0          | 0      |

DM – diabetes mellitus, PSC – primární sklerotizující cholangitida, PBC – primární biliární cirhóza, IBD – nespecifické střevní záněty

## Diskuze

Panuje shoda v názoru, že bezlepková dieta u pacientů s celiakií a osteoporózou má jasný vliv na zvýšení BMD již po roce dodržování diety. Dosud vládla polemika o tom, zda ve skupině pacientů s osteoporózou má cenu provádět cílený screening na celiakii. Již práce Stensona [16] prokazuje prevalenci v této cílové skupině 3,4 %. K testování byla použita tkáňová transglutamináza a verifikace celiakie byla histologická. Doporučuje se kvantitativní stanovení protilátek proti tkáňové transglutamináze (AtTGA), které jsou vysoce senzitivní (90–98 %) i specifické (95–97 %). Vyšetření ELISA metodou je relativně levné a vhodné pro screeningové programy. Negativita prakticky vylučuje celiakii, pozitivní predikční hodnota je nižší než u EMA. Pozitivita AtTGA by měla být ověřena biopsicky ze sliznice tenkého střeva. Falešně pozitivní mohou být AtTGA u chronických jaterních onemocnění a ledvinových onemocnění, monoklonální gamapatie a u další autoimunit. Anti-endomyziální protilátky (EMA) vykazují senzitivitu 75–98 % a jsou vysoce specifické a patognomické v 97–100 %. Metoda je imunofluorescenční, vyšetření je dražší než AtTGA. Vyšetření je zatíženo individuální chybou, naproti tomu jsou i nízké hladiny EMA specifické pro celiakii. Antigliadinové protilátky (AGA) v obou třídách IgA i IgG mají široké rozmezí hodnot senzitivity i specifity a mohou být pozitivní u mnoha jiných onemocnění. Mají nízkou pozitivní predikční hodnotu. Proto se při screeningu již nepoužívají [12]. Je vhodné stanovit i celkovou hodnotu IgA, protože se v populaci celiaků vyskytuje současný selektivní deficit IgA ve 2–3 % [17], což jsme potvrdili i v našem souboru. Biopsie sliznice tenkého střeva je dalším krokem k potvrzení diagnózy celiakie. Provedená biopsie z oblasti aborálního duodena (pod Vaterovou papilou) z Kerkringových řas biopsickými kleštěmi s 4–5 vzorky. Provádí ji gastroenterolog při gastrokopii či enteroskopii u pacientů se sé-

Tab. 5. Typické příznaky celiakie u pacientů v souboru.

| Typické příznaky | Osteoporóza | Osteopenie | Celkem    |
|------------------|-------------|------------|-----------|
| břišní distenze  | 7           | 4          | 11 (22 %) |
| chronický průjem | 1           | 3          | 4 (8 %)   |
| anorexie         | 3           | 1          | 4 (8 %)   |
| opožděný růst    | 0           | 1          | 1 (2 %)   |
| váhový úbytek    | 0           | 1          | 1 (2 %)   |

Tab. 6. Atypické (mimostřevní) příznaky u pacientů v souboru.

| Atypické příznaky             | Osteoporóza | Osteopenie | Celkem    |
|-------------------------------|-------------|------------|-----------|
| hypokalcemie a deficit vit. D | 14          | 5          | 19 (38 %) |
| deficit folátů                | 11          | 3          | 14 (28 %) |
| anémie                        | 4           | 6          | 10 (20 %) |
| dermatitis herpetiformis      | 3           | 4          | 7 (14 %)  |
| hypoplazie zubů               | 5           | 1          | 6 (12 %)  |
| recidivující potraty          | 3           | 1          | 4 (8 %)   |
| malý vzrůst                   | 2           | 0          | 2 (4 %)   |
| aftózní stomatitida           | 1           | 0          | 1 (2 %)   |
| hypertransaminázemie          | 0           | 1          | 1 (2 %)   |
| alopecie                      | 1           | 0          | 1 (2 %)   |
| polyneuropatie                | 0           | 1          | 1 (2 %)   |
| ataxie                        | 0           | 0          | 0         |
| epilepsie                     | 0           | 0          | 0         |
| neplodnost                    | 0           | 0          | 0         |

rologickou pozitivitou. Standardním zhodnocením histologického nálezu je grading histologických změn podle Marsche a Oberhubera [14,15], které popisují typ 0: normální; typ I: infiltrativní; typ II: hyperplastický; typ III: destruktivní a typ IV: s vyhlazenou sliznicí. Typ III a–c je charakteristický pro celiakii, se 3 podskupinami podle stupně atrofie klků. Všichni pacienti v souboru měli potvrzen typ III. Z odběrů na genetiku HLA DQ2/DQ2 jsme potvrdili dominantní roli HLA DQ2 v našem souboru. Překvapením byl 1 pacient s negativní genetikou obou alel, přesto vysoce pozitivním nálezem v protilátkách AtTGA a atrofií sliznice duodena. Tento nálezu si nedovedeme vysvětlit. Je asi pravděpodobná i jiná predispozice k rozvoji celiakie v non HLA genech. Potvrdili jsme i vysokou asociaci s autoimunitními onemocněními, hlavně s autoimunitní tyreoiditidou (13 %), Basedowovou strumou a selektivním imunodeficientem ve 2 %. To rovněž potvrzuje literární údaje o vyšší prevalenci

autoimunitních onemocnění s celiakií, kdy je vyšší 10–30krát. Klasická (typická) forma: má obraz plně rozvinuté celiakie s projevy malabsorpce, pozitivní sérologií (AtTG, EMA) i verifikovanou totální nebo subtotální atrofií sliznice v biopsii. Subklinická (atypická) forma: typické příznaky gastrointestinální chybí, v klinickém obraze převažují mimostřevní (extraintestinální) projevy. Týká se hlavně osob s podezřelými symptomy a rizikovými chorobami. Histologicky se v biopsii nachází totální a subtotální atrofie a pozitivita sérologických testů (AtTG, EMA). Pacienti v souboru měli atypické (mimostřevní) příznaky celiakie, a to metabolickou kostní chorobu. S největší četností střevních projevů byla přítomna břišní distenze u 11 osob (22 %). Tyto příznaky lze lehce zaměnit za projevy dráždivého střeva. Silentní (němá): klinicky jsou pacienti asymptomatictí, bývá pozitivní rodinná anamnéza. Histologicky v biopsii nacházíme totální nebo subtotální atrofiu, sérolo-

gicky s pozitivitou testů (AtTG, EMA) [1,17]. U dalších 5 pacientů jsme potvrdili latentní a potenciální celiakii. Tito pacienti nebyli zařazeni do souboru. Latentní forma: klinicky jsou to asymptomatictí pacienti, mají pozitivní sérologii (AtTG, EMA), ale histologicky z biopsie nacházíme jen zvýšený počet IEL (intraepiteliálních lymfocytů). Tento nálezu můžeme nalézt u pacientů na dietě nebo u časných stadií ne plně vyjádřené celiakie. Potenciální forma: klinicky pacienti asymptomatictí, histologicky můžeme nalézt normální sliznici či typ I dle Marsche nebo také zvýšený počet IEL, sérologicky bez positivity protilátek, nebo jen pozitivní EMA. Tyto pacienty je vhodné sledovat s kontrolními sérologickými odběry po 1–2 letech, řadí se sem příbuzní pacientů s celiakií I. stupně nebo pacienti s asociovanými chorobami [14]. Podobně jsme potvrdili vysokou prevalenci herpetiformní dermatitidy ve sledovaném souboru (14 %). Dle výsledků průměrného věku rozvoje osteoporózy a osteopenie v souboru vyplývá, že se metabolické kostní postižení projevuje o 10–15 let dříve než v běžné postmenopauzální populaci. Pokud bychom zařadili do souboru i 6 pacientů diagnostikovaných mimo screening, zvýšila by se prevalence celiakie z 2,2 na 2,49 %. Problémem léčby osteoporózy u pacientů s celiakií je kombinace běžné léčby převážně postmenopauzální osteoporózy a sekundární osteoporózy způsobené celiakií. Tito pacienti, pokud není diagnostikována celiakie, nereagují na léčbu OP. Proto je včasná diagnostika celiakie se započatím bezlepkové diety kauzální v léčbě jak CS, tak OP [18]. Celoživotní bezlepková dieta je pilířem léčby CS. Dále je v dietě vhodné od počátku dostatečně doplňovat jak kalcium (1 000 mg/d), tak vitamin D v dávce až 1 600 IU/d [19]. Atrofie sliznice je také spojena se sekundární laktózovou intolerancí. V úvodu bezlepkové diety je proto vhodná kombinace s dietou na laktózovou intoleranci. Překvapením bylo potvrzení vysoké prevalence (83 %)



primární laktóзовé intolerance ve skupině, což neodpovídá prevalenci v celkové populaci v ČR, která je udávána kolem 20 %. V České republice byl Fričem doporučen cílený screeningový program u rizikových skupin, rizikových chorob a podezřelých symptomů [2]. Doporučen byl dvou-  
stupňový screening. V 1. etapě stanovení sérových protilátek proti tkáňové transglutamináze (AtTG) ve třídě IgA a celkové stanovení IgA. Pozitivní sérologie je indikací ke vstupu do 2. etapy screeningu, a to histologickému dovyšetření. Slabinou práce je, že nemáme kontrolní skupinu k posouzení celkové prevalence. Dále je v souboru převaha žen, což odpovídá poměru osteoporózy v populaci.

### Závěry

Uvádíme výsledky první české studie zabývající se screeningem celiakie v populaci osteoporotických a osteopenických pacientů. Potvrdili jsme, že prevalence celiakie v této cílové skupině populace střední a severní Moravy je 2,2–2,49 %, oproti běžné populaci v ČR, kde je předpokládána prevalence 0,4–0,5 %. Je tedy 4krát vyšší než v běžné populaci. Z toho usuzujeme, že screening v této populaci má smysl a měl by být zavedeno do běžné praxe, jak doporučuje Frič [2]. Tento screening je ekonomicky přijatelný, pacienti s potvrzenou celiakií mohou být kauzálně léčeni bezlepkovou dietou, která může zlepšit minerální kostní denzitu

(BMD), sníží náklady léčby osteoporózy, zlepší kvalitu života a sníží následné komplikace v podobě zlomenin vertebrálních i zlomenin femuru.

### Literatura

1. Green P, Cellier CH et al. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731–1743.
2. Frič P, Nevoral J. Cílený screening celiakie. *Interní Med* 2009; 11: 484–487.
3. Vyskočil V. Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeletu. Praha: Galén 2009: 1–14.
4. Broulík P. Osteoporóza a její léčba. Praha: Jessenius Maxdorf 2009: 9–21.
5. Bureš J. Metabolická kostní nemoc u chorob gastrointestinálního traktu. *Postgrad Med* 2009; 11: 76–78.
6. Gnauck R. World Health Organization criteria for screening. New York: Raven Press 1980: 175–180.
7. Vančíková 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 disease, osteoporosis and infertility) in the Czech Republic. *Fol Microbiol* 2002; 47: 753–758.
8. Kotalová R, Nevoral J, Valtrová V et al. Prevalence celiakie mezi rodiči a sourozenci dětí s celiakií. *Čes Slov Pediatr* 2002; 57: 415–418.
9. Kolek A, Vospělová J, Hermanová Z et al. Celiac disease – incidence in children and adolescents in Moravia, Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 506–507.
10. Goldberg D, Krasnyak D, Fasano A et al. Screening for celiac disease in family members: is follow up testing necessary? *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1082–1086.
11. Prokopová L. Celiakie – co má vědět ambulantní internista. *Interní Med* 2008; 10: 233–239.
12. Rostom A, Dubé C, Cranney A et al. The diagnostic accuracy of serologic tests

for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 1): S38–S46.

13. Frič P. Endoskopická diagnostika celiakální sprue. *Endoskopie* 2002; 11: 69–73.

14. 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.

15. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1–12.

16. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R. Increase Prevalence of Celiac Disease and Need for Routine Screening among Patients With Osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 393–399.

17. Ferguson A, Arranz E, O'Mahoney S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease – active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150–151.

18. Lewis NR, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease. BSG 2007. <http://www.bsg.org.uk/clinical-guidelines/ibd/guidelines-for-osteoporosis-in-inflammatory-bowel-disease-and-coeliac-disease.html>.

19. Nieves J. Osteoporosis: The role of micronutrients. *Clinical Nutrition* 2005; 81: 1232S–1239S.

MUDr. Petr Fojtík

[www.nemvitkovice.cz](http://www.nemvitkovice.cz)

e-mail: [petr.fojtik@nemvitkovice.cz](mailto:petr.fojtik@nemvitkovice.cz)

Doručeno do redakce: 3. 10. 2011

**www.csgh.info**