

Celiakie pro praxi

prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc¹, doc. MUDr. Radan Keil, Ph.D.²

¹Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

²Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Celiakie je častá autoimunitní choroba dětí i dospělých ve všech zemích světa. Její prevalence v České republice se odhaduje na 1:200–1:250. Celiakie je diagnostikována v české populaci nedostatečně často a naopak často pozdě. Příčinou je změněný fenotyp s častými extraintestinálními symptomy u dospělých nemocných. Manifestace celiakie závisí nejen na genetické dispozici, ale také na funkci střevní slizniční bariéry, jejíž propustnost je ovlivněna střevním mikrobiomem a slizničním imunitním systémem. Nediagnostikovaná celiakie je provázena malnutricí, přidruženými autoimunitními chorobami a komplikacemi, z nichž některé mají život ohrožující charakter. Jedinou kauzální terapií je finančně nákladná celoživotní bezlepková dieta, tj. úplné vyloučení všech pokrmů obsahujících obiloviny v jakékoliv formě. Četnost kojení je nepřímo úměrná prevalenci celiakie v populaci. Virové enteritidy v prvním roce života poškozují slizniční bariéru a jsou rizikovým faktorem manifestace celiakie. Metodický pokyn Ministerstva zdravotnictví ČR, „Cílený screening celiakie“, umožňuje vyhledat velkou populaci dosud nediagnostikovaných celiaků a zahájit jejich léčbu bezlepkovou dietou.

Klíčová slova: celiakie, patogeneze, diagnostika, terapie, prevence, cílený screening.

Celiac Disease for Practice

Celiac disease is a frequent autoimmune disorder of children and adults with world-wide distribution. The prevalence in Czech Republic amounts to 1:200–1:250. In Czech population celiac disease remains underdiagnosed and frequently diagnosed at a late stage. The reasons include an altered phenotype of the disease with frequent extraintestinal symptoms in adults. The manifestation of celiac disease depends on the genetic disposition as well as on the permeability of the intestinal mucosal barrier modulated by the intestinal microbiome and the mucosal immune system. Undiagnosed celiac disease may be a serious condition due to malnutrition, associated autoimmune conditions and life-threatening complications. The only causal therapy is the life-long gluten-free diet with complete exclusion of all cereals. This regimen is very expensive. Breast-feeding decreases the prevalence of celiac disease. Viral enteritis in the first year of life may damage the mucosal barrier and facilitate the manifestation of celiac disease. The Program of “Targeted Celiac Disease Screening” published by Czech Ministry of Health may enable to reveal the extensive population of undiagnosed celiac subjects and start their therapy with gluten-free diet.

Key words: celiac disease, pathogenesis, diagnostics, therapy, prevention, targeted screening.

Med. praxi 2011; 8(9): 354–359

Definice

Celiakie je dědičné autoimunitní onemocnění dětí i dospělých způsobené celoživotní nesnášenlivostí lepku (glutenu). Lepek je bílkovinný komplex obsažený v povrchní části obilných zrn (pšenice, žito, ječmene a oves). Celiakie není alergie, ale lepek je alergen. Alergie na lepek je však mnohem vzácnější než celiakie a její symptomatologie je ve srovnání s celiakií zcela jiná.

V současnosti jsou zcela opuštěna dvě dogmata. Celiakie není jen choroba dětského věku, z níž se vyroste a nevyskytuje se jen v zemích mírného klimatu. Celiakie se vyskytuje u dětí a dospělých ve všech zemích světa a planetu Země lze proto označit za „globální vesnici celiakie“ (1).

Základní údaje

Prevalence

Celiakie je velmi častá autoimunitní choroba. Ve většině rozvinutých zemích je její prevalence kolem 1 % populace. V USA se odhaduje počet

celiaků na 3 miliony a stejně je tomu v Evropě. V České republice se předpokládá podle publikací ze začátku tisíciletí prevalence celiakie v rozmezí 1:200–1:250, tj. 40 000 až 50 000 celiaků (2, 3, 4). Přesto je v současné době diagnostikováno a dispenzarizováno nejvýše 15 % z celkového počtu.

Vliv pohlaví a heredita

Ženy a muži jsou postiženi v poměru 2:1. Celiakie se dědí autosomně dominantně s neúplnou penetrancí. Výskyt celiakie u příbuzných 1. stupně (rodiče, sourozenci a děti) činí 8–18 % a dosahuje 70 % u jednovaječných dvojčat. Podle dlouhodobých studií jsou tyto hodnoty pravděpodobně ještě vyšší.

Mortalita

Před léčbou bezlepkovou dietou činila mortalita 10–30 % a byla přibližně dvakrát vyšší než ve srovnatelné populaci. Při včasné diagnostice a bezlepkové dietě se udává mortalita méně než 1 %.

Patogeneze

Genetika

Na vzniku celiakie se podílí celá řada změn genomu, které se uplatňují v různých fázích patogeneze včetně fenotypu. Nejvýznamnější jsou geny HLA-DQ2 a -DQ8 na krátkém raménku 6. chromozomu, které se vyskytují u 95 % celiaků. Bílkovinným produktem těchto genů jsou povrchové glykoproteiny, které jsou lokalizovány na enterocytech a buňkách imunitního systému sliznice tenkého střeva a fungují jako vysoce aktivní receptory antigenních peptidů vzniklých štěpením lepku digestivními proteázami. Genetické změny na chromozomech 2, 5, 19 a dalších, ovlivňují různé reakce přirozené a získané imunity, propustnosti střevní slizniční bariéry a celkovou dispozici k autoimunitě (5). Dokladem účasti mnohočetných genetických změn v patogenezi celiakie je skutečnost, že genotyp HLA-DQ2 a -DQ8 má 20–30 % české populace, ale jen asi 5 % z tohoto celkového počtu onemocní celiakií.

Tabulka 1. Mimostřevní příznaky celiakie u dospělých nemocných

anémie (většinou sideropenická)	poruchy chování
předčasná osteoporóza	amenoroe, oligomenoroe
Duhringova dermatitida	infertilita
polyneuritidy	opakované potraty
idiopatická ataxie	oligospermie
deprese	impotence

Střevní slizniční bariéra

Transport antigenů ze střevního lumen do cirkulace se uskutečňuje paracelulárním transportem přes tzv. těsná spojení (tight junctions) mezi buňkami epitelu tenkého střeva. Paracelulární transport je složité řízen a úlohu v tomto procesu hraje střevní mikrobiom a zejména slizniční imunitní systém, který rozhoduje o tolerogenní či imunogenní odpovědi na antigenní substance. Zvlášť významnou složkou slizniční bariéry je peptid zonulin, který je součástí systému přirozené imunity (6). Jeho zvýšení provázené zvýšením propustnosti slizniční bariéry je časným příznakem celiakie a diabetu 1. typu. Tak dochází u obou těchto autoimunitních chorob k přestupu antigenů ze střeva do cirkulace.

Lepek

Tento bílkovinný komplex lze rozdělit 70% etanolem na frakci rozpustnou (prolaminy) a nerozpustnou (gluteniny). Peptidy těchto frakcí, zejména prolaminů, spouštějí imunitní reakce u geneticky disponovaných jedinců. Nejvíce prolaminů obsahuje pšenice (až 35%) a nejméně oves (13%). Prolaminy obsahují vysoký podíl aminokyselin prolinu (až 30%) a glutaminu (až 15%). Proteolytické enzymy trávicího ústrojí obtížně štěpí všechny peptidové vazby obsahující prolin.

Sled patogenetických reakcí (7)

Specifické klony T-lymfocytů ve střevní sliznici vyhodnotí u geneticky disponovaného jedince prolaminové peptidy jako organismu cizí a předají tuto informaci populaci B-lymfocytů, které reagují tvorbou protilátek na tyto peptidy (imunogenní reakce). Tato reakce vyvolá buněčný stres v řadě orgánů. Dochází k zvýšení permeability buněčné membrány a do cirkulace se uvolňuje enzym tkáňová transglutamináza (tTG). tTG reaguje s prolaminovými peptidy, pozměňuje jejich strukturu a tím se jejich reaktivita významně zvyšuje. Vážou se mezi sebou, vytvářejí velké imunokomplexy a do nich nakonec pojmu i tTG. Tento komplex však vyhodnotí dozorující imunitní buňky opět jako organismu cizí a tTG považují za autoantigen, ke kterému

začnou vytvářet autoprotilátky, třebaže jde o bílkovinu organismu vlastní. Jde tedy v podstatě o „chybu“ imunitního systému. Pokud je lepek přítomen v potravě, je imunitní systém takového jedince trvale pod zvýšeným antigenním tlakem (antigen drive). Dochází k vzniku dalších autoprotilátek a dalších autoimunitních chorob postihujících různé orgány a systémy (játra, systém endokrinní, pohybový, nervový a jiné). Reaktivita imunitního systému celiaka v průběhu let postupně klesá až k jeho kolapsu za současné manifestace různých komplikací, včetně zvýšeného výskytu zhoubných nádorů.

Patologie

Tenké střevo je první biologickou bariérou, kde se realizují patogenetické reakce. Proto je u celiaků častá *autoimunitní enteritida* různého stupně. Slizniční změny jsou nejvýraznější v duodenu a jejunu a korelují jen částečně s tíží onemocnění. U některých forem celiakie má zánět ložiskový charakter nebo může chybět. Negativní nález v bioptickém vzorku však celiakii nevylučuje.

Zánětlivé změny působí globální poruchu střevních funkcí (terminální fáze trávení, vstřebávání, sekrece a motility). K tomu přistupují změny střevního mikrobiomu (dysbióza) s pomnožením gram-negativních mikrobů a snížením bifidobakterií, které mohou vést až k bakteriálnímu přerůstání a syndromu střevní pseudoobstrukce. Změny střevního mikrobiomu rovněž potencují permeabilitu slizniční bariéry a mikrobiální translokaci.

Důsledkem funkčních změn střevní sliznice je komplexní porucha výživy s následnými organickými a funkčními změnami řady orgánů (kůže, sliznic, kostního, svalového, nervového a endokrinního systému).

**Diagnostika
Klinický obraz**

Celiakie je v české populaci nadále diagnostikována nedostatečně často a naopak často pozdě. Lékaři na toto onemocnění málo myslí. Přispívá k tomu skutečnost, že klinický obraz se výrazně mění v závislosti na věku nemocného.

Střevní příznaky jsou v popředí jen u malých dětí do 3 let. Patří k nim průjemy, bolesti břicha, zvracení, změny nálad (podrážděnost, pasivita), úbytek kosterního svalstva a větší bříško. U školních dětí mohou být střevní příznaky již nenápadné a v popředí mohou být poruchy psychosomatického vývoje, chudokrevnost a malnutrice. V pubertě lze pozorovat zlepšení i u nediagnostikovaného onemocnění.

V dospělosti se však celiakie velmi často znovu manifestuje, nejčastěji mezi 25.–40. rokem, v závislosti na tzv. „spouštěcích mechanismech“, k nimž patří: závažné onemocnění (zejména infekční), úraz, operace, fyzický a psychický stres, gravidita, porod a laktace. Klinický obraz celiakie v dospělosti se liší od jednoho nemocného k druhému. V popředí jsou mimostřevní symptomy (tabulka 1). Tito nemocní často navštěvují dlouhou dobu praktické lékaře nebo různé ambulantní specialisty a jsou léčeni pro symptomy namísto základní choroby. V anketě 1 480 dospělých a dětských celiaků byla stanovena diagnóza do 1 roku trvání obtíží u 36% respondentů, v rozmezí 2–5 let u 31%, do 10 let u dalších 8% a po více než 10 letech obtíží u 16% respondentů. Během trvání obtíží navštívilo 45% nemocných 2 a více praktických lékařů a 48% nemocných 2 a více ambulantních specialistů (8). V tomto souboru vylepšují situaci dětské nemocní (respondenty byli rodiče), neboť rozmanitost příznaků v dětském věku je menší a pediatři na celiakii více myslí. V souboru 101 dospělých celiaků dispenzarizovaných v Ústřední vojenské nemocnici se dočkalo 35% nemocných diagnózy po více než 10 letech trvání obtíží.

Diagnostika celiakie, podle směrnice Evropské společnosti pro pediatriickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) (9), zahrnuje tato kritéria:

- anamnéza, klinický obraz, stanovení autoprotilátek a histologie střevní biopsie jsou kompatibilní s diagnózou,
- bezlepková dieta vede k úpravě klinického stavu a autoprotilátek,
- proband je starší než 2 roky,
- diferenciální diagnostika vyloučila onemocnění s podobným klinickým obrazem.

V praxi postupujeme při podezření na celiakii takto: Prvním krokem je odeslání probanda na oddělení laboratorní diagnostiky k stanovení sérových autoprotilátek k tTG a endomyziu (vazivová vlákna kolem buněk hladkého svalstva, která obsahují vysokou koncentraci tTG) ve třídě IgA a stanovení celkového IgA. Znalost této hod-

noty je nutná, neboť 1–3 % celiaků mají selektivní deficit IgA a u těchto osob je třeba vyloučit falešnou negativitu stanovením autoprotilátek v třídě IgG. Druhým krokem je provedení biopsie sliznice duodena (pod Vaterovou papilou) na gastroenterologickém oddělení a její histologické vyšetření. Do provedení tohoto vyšetření konzumuje pacient stravu s obsahem lepku. Nasazení bezlepkové diety již při nálezu pozitivních autoprotilátek je chybou. Biopsie střevní sliznice je zlatým standardem diagnostiky celiakie. Pouze při hodnotách tTG více než desetkrát vyšších než je horní hranice normy považují někteří autoři za možné omezit diagnostiku celiakie na stanovení autoprotilátek s argumentací, že při této vysoké hodnotě je vždy přítomna autoimunitní enteritida s atrofií střevní sliznice (10, 11). Tento přístup však vyžaduje ověření v dalších klinických studiích.

U dětí do 2 let mohou mít histologické změny sliznice jinou příčinu než lepek (alergie na bílkovinu kravského mléka, bakteriální nebo virové enteritidy, imunodeficitní stavy). Tyto děti, u nichž došlo při bezlepkové dietě k úpravě klinického stavu a úpravě autoprotilátek, musí podstoupit expoziční test s lepkem. K definitivní diagnóze stačí nová pozitivita autoprotilátek, která nemusí být doplněna opakovanou biopsií.

Formy celiakie (tabulka 2)

Rozeznáváme pět forem CS, které se liší anamnézou, příznaky a nálezem ve střevní biopsii. Nejčastějším příznakem je pozitivita autoprotilátek k tkáňové transglutamináze (AtTGA) a k endomyziu (AEA).

Klasická (typická) forma má střevní příznaky a pozitivní histologický náleze ve střevní biopsii.

U atypické (mimostřevní) formy se zjistí mimostřevní příznaky a pozitivní náleze ve střevní biopsii.

U silentní (tiché) formy příznaky chybějí, ale zjistí se pozitivní biotický náleze a často také celiakie v rodinné anamnéze dalších příbuzných.

Latentní forma má pozitivní protilátky a zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů (IEL).

Tyto lymfocyty jsou umístěny mezi jednotlivými enterocyty a představují první imunologickou ochrannou bariéru střevní sliznice před různými noxami. Histologický obraz střevní sliznice je normální. Vyskytuje se u osob s diagnostikovanou celiakií v minulosti a s normálním histologickým nálezem v kontrolní biopsii při konzumaci potravy obsahující lepek. Příčinou mohou být zbývající ložiskové změny střevní sliznice při léčené celiakii nebo ložiska dosud normální sliznice v časně fázi celiakie. Někteří pacienti po léčbě bezlepkovou dietou tolerují přechodně potravu s lepkem než se znovu vytvoří zánětlivé změny střevní sliznice. Připouští se také možnost jen dočasné intolerance lepku, která se však považuje za vzácnou.

Potenciální forma je většinou bezpříznaková. Imunologická abnormalita se projevuje jen jedním znakem: přítomností autoprotilátek nebo zvýšením intraepiteliálních lymfocytů. Také tato forma může přejít v jiné formy CS.

Citlivost a specifita sérových autoprotilátek (AtTGA, AEA) jsou vysoké (90–95 %) a umožňují diagnostikovat podle doporučeného postupu s využitím stanovení počtu IEL také lehké formy celiakie (latentní, potenciální). Doporučuje se využít této možnosti diagnosticky i terapeuticky, neboť obě tyto lehké formy mohou kdykoliv později přejít v závažnější formy autoimunitní enteritidy v závislosti na některém ze spouštěcích mechanismů (12, 13). V praxi je ovšem v řadě případů těžké přesvědčit pacienta s lehkou formou celiakie o významu dodržování bezlepkové diety.

Přidružené autoimunitní choroby

Celiakie se často sdružuje s jinými autoimunitními chorobami. Jejich výskyt u celiaků je 10–30krát častější než v ostatní populaci. Celiakie může být u těchto kombinovaných postižení asymptomatická nebo jsou její příznaky překryty symptomatologií druhé choroby. Časná identifikace celiakie je významná, neboť její rozpoznání umožňuje adekvátní léčbu obou afekcí, vede často k lepší kontrole asociované choroby a prevenci komplikací celiakie.

Zvláště časté je sdružení celiakie s endokrinopatiemi, zejména s autoimunitní tyreoiditidou (více než 10 %) a s diabetem 1. typu (3–8 %, v české pediatrické populaci 4,1 %). Celiakie se může přidružit k diabetu s časovým zpožděním jako „druhá choroba“. Proto se doporučuje v tomto případě opakovat screeningové vyšetření, pokud bylo první vyšetření negativní. Další choroby asociované s celiakií zahrnují autoimunitní hepatitidu, sklerozující cholangitidu, primární biliární cirhózu, systémový lupus erythematodes, Sjögrenův syndrom a choroby pojiva, myasthenia gravis, juvenilní revmatoidní artritidu, polymyozitidu, IgA nefropatii, intersticiální plicní fibrózu, idiopatickou plicní hem siderózu, sarkoidózu, mikroskopickou kolitidu, Downův a Turnerův syndrom a vzácně některé další afekce.

Komplikace

Výskyt komplikací závisí na věku pacienta při stanovení diagnózy a dodržování bezlepkové diety.

Refrakterní celiakie

Refrakterní celiakie (RC) je nejvýznamnější příčinou celiakie nereagující na léčbu. Predikčními faktory jsou atrofie střevní sliznice, úbytek tělesné hmotnosti, přidružená autoimunitní choroba a mužské pohlaví (14). Diagnostika se opírá o potvrzení genotypu HLA-DQ2/-DQ8 a vyšetření IEL, které jsou cytologicky uniformní, ale vykazují dva rozdílné imunofenotypy, které se rozliší imunohistologicky nebo průtokovou fotocytometrií. Podle nich rozlišujeme RC 1. typu a RC 2. typu (kryptogenní T-lymfom s 50 % mortalitou do roku po stanovení diagnózy).

Maligní nádory

Celkové riziko malignity celiaků je vyšší než u ostatní populace (výskyt pozorovaný/očekávaný = 1,3) (15). Současně je zvýšeno riziko nehodgkinských B-lymfomů a imunoproliferativních chorob. Hlavním maligním nádorem je T-lymfom, který se rozvíjí jako pozdní komplikace celiakie (EATL – enteritis associated T-cell lymphoma). Celková incidence lymfomů se odhaduje na 8–10 %. Karcinom postihuje nejčastěji tenké střevo, jícen a hltn.

Metabolická osteopatie

Malabsorpce aminokyselin, vápníku a vitamínu D, zvýšení prozánětlivých cytokinů a aktivity osteoklastů působí kostní změny, které jsou kombinací porózy a malacie. Metabolická osteopatie před menopauzou může být dominantním

Tabulka 2. Formy celiakie

Forma	Protilátky	Biopsie	Příznaky
Klasická	+	+	+
Atypická	+	+	atypické (mimostřevní)
Silentní	+	+	0, často RA (+)
Latentní	+	↑ IEL	0
Potenciální	+ nebo 0	↑ IEL nebo 0	většinou 0
+ pozitivní, 0 negativní, ↑ zvýšení, RA rodinná anamnéza, IEL intraepiteliální lymfocyty			

příznakem jinak asymptomatické celiakie, zejména pokud se nezjistí jiná příčina (onemocnění ledvin, adenom příštítných tělísek).

Neuropsychiatrické komplikace

Idiopatická ataxie, poruchy chování a deprese mohou být dominantními příznaky, polyneuropatie pozdní komplikací. Vztah opioidní aktivity některých malých peptidů vzniklých štěpením gliadinu a kaseinu (exorfinů) k některým dalším psychiatrickým afekcím, včetně idiopatické schizofrenie, je nejasný.

Hyposplenismus (atrofie sleziny)

Je projevem pokročilé hypofunkce imunitního systému při dlouhotrvající konzumaci lepku u nediodagnostikovaného celiaka. Projevuje se změnami erytrocytů a nálezem malé sleziny při břišní sonografii. Tento nález má být standardně uveden při vyšetření celiaka a při screeningu rizikových skupin. Hyposplenismus je spojen se zvýšeným rizikem sepse, především pneumokokové a hlavně u dospělých nemocných (16).

Terapie

Terapeutické postupy u celiakie zahrnují bezlepkovou dietu, substituční terapii k úpravě poruch výživy, nedostatku vitaminů a minerálů a speciální režimy.

Bezlepková dieta

Celoživotní bezlepková dieta je jedinou kauzální terapií celiakie. Stanovení diagnózy celiakie a vyslovení požadavku bezlepkové diety znamená pro pacienta velkou psychickou zátěž. Úspěšné zavedení tohoto dietního režimu vyžaduje týmový přístup, který zahrnuje kromě pacienta, jeho rodinu, lékaře, nutriční terapeutku a zájmovou organizaci celiaků, kterou má celiak vždy vyhledat (17). Účinnost bezlepkové diety předpokládá úplné vyloučení surovin, potravin a nápojů s obsahem obilovin (žito, pšenice, ječmene a ovesa). Prolaminová frakce ovesa (aveniny) je menší a méně imunogenní než v ostatních obilovinách, ale oves je často kontaminován příměsí jiných obilovin (zejména ječmene) a k jeho kontaminaci může dojít také při výrobě, pokud strojní souprava nebyla dokonale vyčištěna před mletím ovesa. V tomto směru není v ČR právně závazná metoda testování a ovesné výrobky jako součást bezlepkové diety nelze doporučit.

Jako bezlepkové suroviny se používají rýže, kukuřice, sója, pohanka, proso, jáhly, amarant a brambory. Sója může vyvolat vzácně alergickou reakci. Laik příměs lepku v řadě potravin i jiných výrobků nepředpokládá (uzeniny, kečup,

hořčice, kypřící prášky do pečiva, zmrzlina, pomocné látky v lécích a mnoho dalších výrobků). Hlavní produkt obsahující lepek a používaný jako přísada do řady výrobků je pšeničný škrob. Bezlepkové výrobky jsou označovány symbolem přeškrtnutého obilného klasu. Současná česká norma vydaná Ministerstvem zdravotnictví a platná od 15. 5. 2008 činí u přirozeně bezlepkových potravin 20 mg na kg potravin určené ke spotřebě a u bezlepkových potravin 100 mg na kg potravin určené ke spotřebě.

Množství lepku schopné vyvolat autoimunitní odpověď a zánětlivé změny střevní sliznice je velmi rozdílné u jednotlivých nemocných. Doporučuje se, aby denní příjem lepku u celiaka byl nižší než 50 mg (18). U některých celiaků však již 10 mg lepku může být provázeno slizničními změnami (19). Proto je třeba, aby celiak omezil příjem lepku v maximální míře. Jsou pro to další důvody: Tíže zánětlivých změn sliznice tenkého střeva je úměrná zbytkovému množství lepku v potravě (20). Celiaci i při striktní bezlepkové dietě a v klinické remisi mají často růstový a váhový deficit, méně kostních minerálů, svalové hmoty a tělesného tuku (21). Celiaci mají snížený průtok krve mozkem, zejména čelními laloky a tento deficit se alespoň zčásti zlepšuje po bezlepkové dietě (22). Obsah některých vitaminů (B1, B2, B12, D), minerálů (železa, vápníku, zinku, hořčíku) a vlákniny v potravinách bezlepkové diety může být nižší, než jsou doporučená množství, a podobně je tomu s celkovou energetickou hodnotou.

Dodržování bezlepkové diety klade na celiaky velké finanční nároky. Suroviny a potraviny bezlepkové diety jsou 4–10krát dražší než stejné komodity obsahující lepek. Třebaže bezlepková dieta je kauzální terapií a má v léčbě celiaka stejné postavení jako např. antibiotika při bakteriálních infekcích, nenašly české zdravotní pojišťovny dosud systémové řešení částečné úhrady základního sortimentu bezlepkových surovin pro své pojištěnce-celiaky, podobně jako ve Slovenské republice, kde zdravotní pojišťovny přispívají na tento sortiment do 70 % maloobchodní ceny.

Příznivý účinek BLD se dostavuje většinou v průběhu několika týdnů. Dodržování BLD se kontroluje stanovením autoprotilátek v intervalu jednoho roku, popř. podle potřeby při podezření na její porušování či neúspěch. Význam bezlepkové diety je třeba zvlášť vysvětlit celiakům s lehkou formou choroby a při malých nebo chybějících subjektivních obtížích.

Nejčastější příčinou neúspěchu bezlepkové diety je její neúplné dodržování. Další možností

je současná potravinová alergie (sója, mléčná bílkovina), nedostatečná funkce břišní slinivky (u dětí), komplikace (nejčastěji refrakterní celiakie) a některé vzácné příčiny.

Substituční terapie

Tato slouží k úpravě poruch výživy, nedostatku vitaminů a minerálů. Zahrnuje zejména preparáty železa, kyseliny listové, vápníku, draslíku, vitaminu D a vitaminu B₁₂. Vstřebávací schopnost buněk výstelky tenkého střeva je snížena, a proto se doporučuje, při nedostatečné účinnosti léků podávaných ústy, dát přednost injekční aplikaci.

Speciální režimy

Tyto jsou vyhrazeny k léčení pokročilých forem celiakie, komplikací a kritických stavů. Zahrnují podávání glukokortikoidů (u dětí: celiakální krize, gliadinový šok, u dospělých: přechodně při nedostatečném účinku bezlepkové diety u pozdě diagnostikovaných a pokročilých forem, refrakterní celiakie a jejich komplikací), imunosupresiv a biologické terapie.

Prevence

Možnosti prevence celiakie začínáme poznávat až v posledních letech. Cílem je definice prostředků a metod, jímž můžeme omezit riziko představované genetickou dispozicí. Tato opatření je třeba realizovat zčásti již během gravidity a ostatní v časném dětství.

Gravidita

Gravidita u ženy se známou celiakií a dodržující bezlepkovou dietu má být vždy plánovaná a v klinické remisi choroby. Mohou se projevit symptomy aktivity (nejčastěji anémie). Doporučuje se proto kontrola v každém trimestru a odpovídající substituční terapie podle charakteru zjištěného symptomu. Může dojít k opožděnému intrauterinnímu vývoji plodu a v tomto směru je třeba ženu pečlivě sledovat za účelem časného zjištění tohoto nálezu (23). Při nediodagnostikované celiakii je významně častější opožděný vývoj plodu, nízká porodní váha, předčasný porod a porod císařským řezem. Proto se doporučuje screening těhotné na celiakii při nejasné příčině opožděného intrauterinního vývoje plodu (24). Bezlepková dieta příznivě ovlivňuje průběh těhotenství u většiny celiček s opakovanými potraty (25, 26).

Časné dětství

Vývoj střevního mikrobiomu a vyzrávání slizničního imunitního systému v časném dětství,

zejména v prvním roce života, mají rozhodující vliv na vývoj a funkci střevní slizniční bariéry, včetně její propustnosti pro antigenní substance a charakter následné imunitní odpovědi (tolerogenní, imunogenní). V tomto období života působí protektivně na vznik celiakie kojení. Mateřské mléko obsahuje řadu bioaktivních látek (hormony, faktory růstové, protizánětlivé a imunomodulační, některé neuropeptidy) nepostradatelných v tomto období pro fyziologický vývoj a kromě toho kojení ovlivňuje příznivě aktivní i pasivní imunitu. Ve všech populacích existuje nepřímá závislost mezi frekvencí kojení a manifestací celiakie. Je též známo, že větší množství lepků během kojení zvýší výskyt celiakie do 2 let života. ESPGHAN proto doporučuje první malou dávku lepků, ne dříve než v 4. měsíci a ne později než v 7. měsíci ještě během kojení a dávku v tomto období ještě několikrát opakovat (27). Tento postup snižuje riziko nejen celiakie, ale také alergie na lepek a diabetu 1. typu. Naopak zvýšené riziko celiakie v tomto období života představují virové enteritidy (enterovirové a zejména rotavirové). Rotaviry jsou destruktivní viry, které zvyšují střevní propustnost a průnik gliadinových peptidů slizniční bariérou. Proto se doporučuje sledovat u geneticky disponovaných jedinců titr rotavirových protilátek a při jejich vzestupu stanovit také AtTGA (28). Další možnosti u této rizikové skupiny je vakcinace.

Cílený screening celiakie

Důsledkem nedostatečně časté diagnostiky celiakie a naopak často pozdě diagnostikované celiakie jsou závažná zdravotní i sociální rizika: více komplikací, více přidružených autoimunitních chorob, špatná kvalita života, vyšší výdaje zdravotního i sociálního pojištění. Proto zůstává nejbližším a nejdůležitějším současným úkolem vyhledání velké populace dosud nediagnostikovaných celiaků a zahájení jejich léčby bezlepkovou dietou. Předpoklady k splnění tohoto úkolu vytváří Metodický pokyn ministerstva zdravotnictví ČR „Cílený screening celiakie“: vydaný v únoru tohoto roku (29). Tento dokument umožňuje praktickým lékařům (pro děti, dorost i dospělé) a ambulantním specialistům různých oborů, kteří dosud sledují celiaky pro jejich mimostřevní obtíže a jejichž rodiny obsahují další rizikové jedince, významně přispět k stanovení diagnózy jejich základní choroby. Současně je třeba vyzdvihnout skutečnost, že MZ-ČR je v Evropě prvním vrcholným orgánem státní zdravotní správy, který vydal doporučení umožňující první krok k řešení závažného odborného i sociálního problému celiaků, který

existuje nejen v naší zemi. Dále je vhodné připomenout, že tento program je ve srovnání s jinými screeningovými programy mnohem méně finančně náročný.

Metodika cíleného screeningu

Screeningový program definuje *tři cílové skupiny*, v nichž lze předpokládat vyšší výskyt jedinců s nepoznanou celiakií: rizikové skupiny a choroby, podezřelé symptomy a přidružené autoimunitní choroby. V jednotlivých skupinách jsou vyjmenovány choroby a příznaky, u nichž se doporučuje na celiakii myslet a jejich nositelům screening nabídnout (tabulka 3, 4, 5).

U osob cílových skupin se doporučuje dvoustupeňový postup. V *prvním stupni* odesílají praktičtí lékaři a ambulantní specialisté osoby, které jsou uvedeny v indikačních skupinách, ke kvantitativnímu vyšetření autoprotilátek AtTGA ve třídě IgA a celkového IgA. Při izolovaném deficitu celkového IgA je třeba doplnit vyšetření automaticky stanovením autoprotilátek ve třídě IgG. Pozitivní výsledek AtTGA indikuje *druhý stupeň*, tj. perorální biopsii aborálního duodena pod Vaterovou papilou na gastroenterologickém pracovišti pediatrickém nebo pro dospělé. Při vysoce rizikových symptomech (anémie, úbytek tělesné hmotnosti a průjem, tj. tři a více řídkých stolic denně) se doporučuje provedení biopsie i při negativním výsledku stanovení autoprotilátek (30). Bioptické vzorky jsou vyšetřeny jednotnou metodikou v histopatologické laboratoři a závěr vyšetření obsahuje grading zjištěných změn.

V rámci screeningu nově diagnostikovaní celiaci jsou odesíláni podle věku k zahájení léčby a dlouhodobé dispenzarizaci na gastroenterologické pracoviště pro děti a dorost, nebo na gastroenterologické pracoviště pro dospělé.

Výstupy cíleného screeningu celiakie zahrnují časnější diagnostiku, dispenzarizaci a terapii celiakie, odhalení mimostřevních forem nemoci, zjištění její skutečné prevalence v České republice, prevenci komplikací, omezení a lepší kontrolu přidružených autoimunitních chorob, zlepšení kvality života celiaků, jakož i úsporu prostředků zdravotního a sociálního pojištění.

Proto si tento metodický pokyn zaslouží, aby byl podporován všemi složkami zdravotního systému založeného na principu solidarity. Je vhodné připomenout, že publikace tohoto metodického pokynu je výsledkem šestiletého úsilí od první verze, kterou připravila tehdejší Komise MZ-ČR pro celiakální správu již v letech 2004–2005. Tuto verzi přijalo 15 odborných společností České lékařské společnosti JEvP.

Tabulka 3. Cílený screening celiakie – cílová skupina: rizikové skupiny a choroby

- příbuzní celiaků 1. stupně (rodiče, sourozenci, děti), při jejich pozitivitě také 2. stupně (prarodiče, strýcové, tety), zejména při výskytu podezřelého symptomu nebo jiné autoimunitní choroby
- dermatitis herpetiformis (Duhring)
- mikrocytová anémie nereagující na léčbu preparáty železa
- předčasná osteoporóza
- terapeuticky rezistentní syndrom dráždivého střeva (průjemová forma)
- polyneuropatie a myopatie nejasné etiologie
- idiopatická ataxie
- deprese a poruchy chování
- infertilita a poruchy reprodukce
- Downův a Turnerův syndrom

Tabulka 4. Cílený screening celiakie – cílová skupina: podezřelé symptomy

- opožděný psychosomatický vývoj
- nevysvětlitelný úbytek tělesné hmotnosti
- nízké sérové železo
- výrazné izolované zvýšení sérových aminotransferáz (AST, ALT)
- izolovaný deficit IgA
- recidivující aftózní stomatitida
- hypoplazie zubní skloviny

Tabulka 5. Cílený screening celiakie – cílová skupina: přidružené autoimunitní choroby

- diabetes mellitus 1. typu
- autoimunitní tyreoiditida a jiné autoimunitní endokrinopatie
- autoimunitní hepatitida
- systémový lupus erythematosus
- primární sklerozující cholangitida
- primární biliární cirhóza
- Sjögrenův syndrom
- choroby pojiva
- IgA nefropatie

Literatura

1. Catassi C. The global village of celiac disease. *Recenti Progr Med* 2001; 92: 446–451.
2. Kolek A, Vospěláková J, Hermanová Z, et al. Celiac disease incidence in children and adolescents in Moravia, Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 506–507R.
3. Kotálová R, Nevoral J, Valtrová V, et al. Prevalence celiakie mezi rodiči a sourozenci dětí s celiakií. *Čes-Slov Pediatr* 2002; 57: 415–418.
4. Vančíková Z, Chluměcký 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* 2001; 47: 753–758.
5. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 687–691.
6. Fasano A. Regulation of intercellular tight junctions by zonula occludens and its eukaryotic analogue zonulin. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 915: 214–222.
7. Tion JM, van Bergen J, Koning F. Celiac disease – how complicated can it get? *Immunogenetics* 2010; 62: 641–651.
8. Frič P, Bušínová I. Celiakie pohledy z druhé strany. *Interní Med.* 2008; 10: 482–484.
9. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz JK, et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Childhood*, 1990; 65: 909–911.
10. 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.

11. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 572–577.

12. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, et al. Celiac disease – a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1205–1216.

13. Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 96–102.

14. Frič P. Refrakterní celiakie. *Medicina po promoci* 2009; 10: 99–102.

15. Silano M, Volta U, Mecchia AM, et al. Delayed diagnosis of celiac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterology* 2007; 7: 8.

16. Ludvigsson JF, Olén O, Bell M, et al. Celiac disease and sepsis. *Gut* 2008; 57: 1074–1080.

17. Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005; 128(Suppl 1): S128–S134.

18. Catassi C, Fabiani E, Lacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 160–166.

19. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1044–1052.

20. Catassi C, Rosini M, Ratsch IM, et al. Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in celiac disease children: a clinical and jejunal morphometrical study. *Gut* 1993; 34: 1515–1519.

21. Bardella M, Friedella C, Prampolini L. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 937–939.

22. Usai P, Serra A, Marini B, et al. Frontal cortical perfusion abnormalities related to gluten intake and associated autoimmune disease in adult celiac disease: 99mTc-ECD brain SPECT study. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 513–518.

23. Sheiner E, Peleg R, Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129: 41–45.

24. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 454–463.

25. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, et al. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2925–2928.

26. Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, et al. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod* 2010; 25: 528–534.

27. Agostini C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 99–110.

28. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2333–2340.

29. Věstník MZ-ČR, částka 2 z 28. 2. 2011, s. 51–54.

30. Frič P, Nevoral J. Cílený screening celiakie. *Interní Med* 2009; 11: 484–487.

Článek přijat redakcí: 9. 6. 2011

Článek přijat k publikaci: 30. 6. 2011

prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc.

*Interní klinika 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice
U Vojenské nemocnice 1 200, 169 02 Praha 6-Střešovice
premysl.fric@uvn.cz*
