

Diagnostyka celiakii i badania przesiewowe w grupach ryzyka

Diagnosis of celiac disease and screening in risk groups

Joanna Beata Bierła, Ilona Trojanowska, Ewa Konopka,
Elżbieta Czarnowska, Agnieszka Sowińska, Bożena Cukrowska

Pracownia Immunologii, Zakład Patologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

Streszczenie

Celiakia (CD) to jedna z najczęstszych chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, będąca przyczyną zaburzeń zdrowotnych około 1% populacji. Choroba dotychczas kojarzona z okresem wieku dziecięcego obecnie równie często rozpoznawana jest u pacjentów dorosłych. W ostatnich dekadach obserwuje się również zmianę przebiegu klinicznego w kierunku postaci subklinicznych i nietypowych z dominacją objawów spoza przewodu pokarmowego. W 2012 roku eksperci ESPGHAN (ang. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) zaktualizowali wytyczne, które podkreślają znaczenie testów serologicznych oraz genetycznych w diagnostyce i badaniach przesiewowych w grupach ryzyka CD. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami badania serologiczne powinny być wykonywane w pierwszej kolejności, zaś badanie histopatologiczne przestało spełniać rolę złotego standardu i w uzasadnionych przypadkach może być pomijane. Dlatego też znaczenie diagnostów laboratoryjnych w procesie diagnostycznym CD znacznie wzrosło w ostatnich latach. W pracy opisano etiopatogenezę, postaci kliniczne CD oraz przedstawiono postępowanie diagnostyczne zgodne z obowiązującymi rekomendacjami.

Summary

Coeliac disease (CD) is one of the most frequent autoimmune illnesses, causing health disorders about 1% of the population. The disease previously associated with the childhood now as often is diagnosed in adult patients. In recent decades, a change the clinical course towards subclinical and atypical types with dominance of symptoms outside of the gastrointestinal tract has been observed. In 2012 ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) experts actualized guidelines which emphasized importance of serological and genetic tests in CD diagnosis and the screening in risk groups. According to current guidelines serological tests should be the first diagnostic test, whereas the histopathological examination ceased to act as the golden standard and in appropriate cases may be omitted. Therefore, the relevance of laboratory diagnosticians in CD diagnostic process has increased significantly in recent years. In presented paper an etiopathogenesis, clinical forms of CD and diagnostic procedures in accordance with existing recommendations were described.

Słowa kluczowe: badania przesiewowe, celiakia, przeciwciała przeciw deaminowanym peptydom gliadyny, przeciwciała przeciwendomizjalne, przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej.

Keywords: screening, coeliac disease, antibodies anti-deamidated gliadin peptides, antibodies anti- endomysial, antibodies anti-tissue transglutaminase

Celiakia (CD; *coeliac disease*), zwana również chorobą trzewną jest przyczyną zaburzeń zdrowotnych około 1% ogółu populacji [1]. Jest to jedna z najczęściej występujących chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, w których dobrze poznano czynnik indukujący procesy chorobowe – gluten [2, 3]. Zgodnie z Kodeksem Żywnościowym FAO/WHO nazwa gluten obejmuje wszystkie prolaminy obecne w ziarnach zbóż, które są szkodliwe dla pacjentów, tj. gliadyny pszenicy, sekalina żyta, hordeina jęczmienia oraz awenina owsa [4]. Rozporządzenie Wykonawcze Komisji Unii Europejskiej nr 828/14 z dnia 30.07.2014 w sprawie przekazywania konsumentom

informacji na temat nieobecności lub zmniejszonej zawartości glutenu w żywności definiuje gluten jako „frakcję białka znajdująca się w pszenicy, życie, jęczmieniu, owsie lub w ich odmianach krzyżowych oraz ich pochodnych [...], która nie rozpuszcza się w wodzie ani roztworze chlorku sodu 0,5 M” [5]. W ostatnich dekadach obserwuje się wzrost częstości występowania CD zarówno w Polsce, jak i na świecie. Zjawisko to można wiązać z rozwojem technologicznym metod diagnostycznych, szczególnie badań oceniających swoiste przeciwciała w surowicy krwi oraz ze zwiększeniem świadomości środowiska medycznego, częściej upatrującego w CD przyczynę

zaburzeń zdrowotnych pacjentów. Choroba dotychczas kojarzona z okresem wieku dziecięcego, obecnie jest rozpoznawana w około 60% nowych przypadków u pacjentów dorosłych, w tym 15-20% to osoby powyżej 60 roku życia [6, 7]. Jednocześnie zaobserwowano zmianę przebiegu klinicznego CD w kierunku postaci subklinicznych i nietypowych (tzw. postaci nieklasycznych) z dominacją objawów spoza przewodu pokarmowego [8, 9, 10, 11, 12]. Różnorodność objawów klinicznych powoduje trudności diagnostyczne, znaczna część przypadków CD pozostaje nierozpoznana, a czas od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych do postawienia prawidłowej diagnozy wynosi średnio około 12 lat.

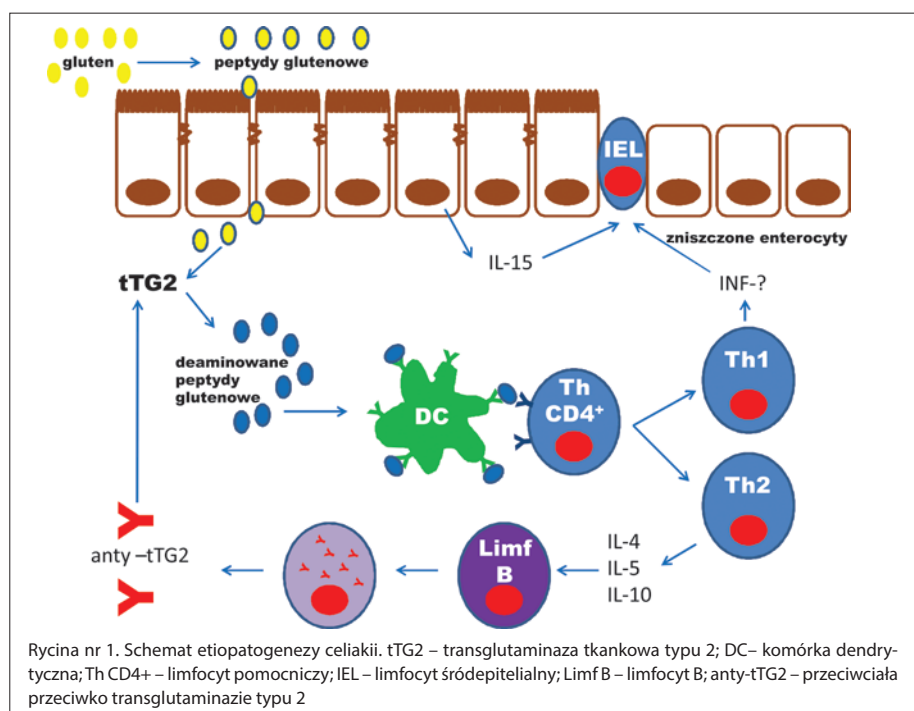
Patogeneza celiakii

Rozwój CD zależy od współdziałania 3 czynników:

1. podłoża genetycznego, a w szczególności genów kodujących cząsteczki układu zgodności tkankowej (HLA) klasy II,
2. glutenu – zewnętrznego czynnika indukującego procesy chorobowe,
3. enzymu biorącego udział w deaminacji peptydów glutenowych – transglutaminazy tkankowej typu 2 (tTG2) (ryc. 1) [1, 3].

Spożywany gluten jest rozkładany w świetle dwunastnicy do peptydów charakteryzujących się wysoką zawartością proliny i glutaminy [13]. Peptydy te (glutenowe/gliadynowe) przechodzą do błaszki właściwej błony śluzowej jelita cienkiego, m.in. poprzez połączenia ściśle (TJ; *tight junction*), gdzie pod wpływem tTG2 dochodzi do deaminacji glutaminy do kwasu glutaminowego. Deaminowane peptydy glutenowe/gliadynowe (DPG) wykazują wysokie powinowactwo do heterodimerów HLA-DQ2/DQ8, znajdujących się na powierzchni komórek prezentujących antygen (APC; *Antygen Presenting Cells*) limfocytom T, tj. na komórkach dendrytycznych i makrofagach. DPG prezentowane przez APC aktywują pomocnicze limfocyty T CD4⁺, co prowadzi do wzmożonej syntezy cytokin prozapalnych, przede wszystkim interferonu

gamma (INF- γ) [14] oraz aktywacji innych czynników prozapalnych, w tym metaloproteinaz i rozwinięcia przewlekłego procesu zapalnego jelita cienkiego, objawiającego się przerostem krypt i stopniowym skróceniem kosmków jelitowych, aż po ich zanik. Ponadto aktywowane są limfocyty B, które produkują przeciwciała w klasie IgA i IgG skierowane przeciwko natywnej gliadynie (AGA; *anti-gliadin antibodies*), deaminowanym peptydom glutenowym (anty-DPG) oraz tTG2 (anty-tTG2) [15, 16]. W patogenezie CD znaczenie mają również mechanizmy odporności nieswoistej, związane głównie z aktywacją interleukiny 15 (IL-15). Stwierdzone u chorych z CD znacznie podwyższone stężenie IL-15 (produkowanej przez enterocyty, komórki dendrytyczne i makrofagi) indukuje nadekspresję receptora NKG2D dla komórek NK (*natural killers*) oraz CD94/NKG2C na powierzchni cytotoksycznych limfocytów śródepitelialnych jelita (IEL; *intraepithelial lymphocytes*) [17]. Aktywacja IEL prowadzi do niszczenia enterocytów z powierzchniową ekspresją białek MICA (ang. *major histocompatibility complex class I chain-related A*) i MICB (ang. *major histocompatibility complex class I chain-related B*). Białka te należą do cząsteczek MHC klasy I i stanowią ligand aktywujący dla receptorów obecnych na powierzchni wszystkich limfocytów T CD8⁺ $\alpha\beta$ i $\gamma\delta$ oraz większości komórek NK [18, 19]. Niszczenie enterocytów prowadzi do destrukcji nabłonka jelitowego, co otwiera wrota dla wnikania glutenu do błaszki właściwej i nasilenia procesu autoimmunizacji. Możliwe jest również, że długotrwała aktywacja procesu zapalnego przez inne mediatory prozapalne, takie jak IL-18 lub INF- α , prowadzi do zmian w błonie śluzowej. Ponadto IL-15 indukuje tzw. prozapalny fenotyp komórek dendrytycznych, co wpływa na aktywację gluteno-swoistych limfocytów T. Hamujące działanie IL-15 na czynnik TGF- β , odpowiedzialny za regulację odpowiedzi immunologicznej, może skutkować utratą tolerancji pokarmowej na gluten i rozwinięciem niekontrolowanej reakcji immunologicznej [20].



Obraz kliniczny celiakii

Obraz kliniczny CD jest zróżnicowany. Obecnie zgodnie z nową klasyfikacją przedstawioną w 2013 roku w Oslo wyróżniane są 4 postaci kliniczne CD: klasyczna, nieklasyczna, subkliniczna i potencjalna [21, 22, 23].

Postać klasyczna występuje najczęściej u dzieci do 2-giego roku życia i objawia się typowymi zaburzeniami ze strony układu pokarmowego, takimi jak: przewlekła biegunka ze stolcami tłuszczowymi, powiększenie obwodu brzucha, brak łaknienia, utrata masy ciała, hipotonia mięśniowa oraz nieprawidłowy zapis w elektroencefalogramie (możliwość zmian usposobienia dziecka – encefalopatia).

Postać nieklasyczną charakteryzuje brak zależności pomiędzy wiekiem pacjenta a występowaniem choroby

oraz znacznie zróżnicowany obraz kliniczny. U pacjentów obserwuje się opóźnienie wzrostu, niedokrwistość z niedoboru żelaza lub/i kwasu foliowego, niedorozwój szkliwa zębów stałych, u dzieci opóźnienie dojrzewania płciowego, u dorosłych niepłodność żeńska i męska, poronienia. Ponadto mogą wystąpić objawy ze strony układu ruchu, takie jak: bóle stawów, zapalenie stawów, osteopenia/osteoporoza, obniżona mineralizacja kości. Nieklasyczna CD może również przebiegać pod postacią zaburzeń układu nerwowego (nadpobudliwość, drażliwość, przewlekłe zmęczenie, depresja, zaburzenia lękowe, padaczka ze zwapnieniami w okolicy potylicznej, bóle głowy, migrena, ataksja mózdkowa, zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD; *attention-deficit/hyperactivity disorder*) oraz zmian skórnych i błon śluzowych (opryszczkowate zapalenie skóry, tzw. choroba Durhinga, porrzywka, nawracające afty jamy ustnej). W niektórych przypadkach jedynie podwyższona aktywność enzymów wątrobowych może być objawem CD.

Postać subkliniczna charakteryzuje się brakiem swoistych objawów klinicznych (typowych i nietypowych), a pacjenci są diagnozowani najczęściej przypadkowo podczas wykonywania badań przesiewowych, np. w grupach ryzyka. W postaci subklinicznej występują typowe zmiany w obrazie histopatologicznym wycinków jelita cienkiego oraz swoiste przeciwciała w surowicy krwi (omówione w dalszej części pracy).

Postać potencjalna rozpoznawana jest u osób z haplotypem HLA-DQ2 i/lub DQ8, przy braku zmian histopatologicznych, ale przy obecności swoistych przeciwciał.

Grupy ryzyka

Istnieje szereg grup pacjentów, w których ryzyko zachorowania na CD jest wyższe w porównaniu do populacji ogólnej. Ze względu na podłoże genetyczne szczególnie narażeni na rozwój CD są krewni chorych. Częstość występowania CD u krewnych pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) szacuje się na około 10%, a w drugiej linii pokrewieństwa – na około 3%-4% [24]. Do grupy ryzyka należą również osoby chorujące na inne choroby o podłożu autoimmunizacyjnym lub genetycznym, niezwiązanym z autoagresją. Szczegółowy spis chorób predysponujących do wystąpienia CD zawiera tabela nr I [25, 26].

Tabela I. Współwystępowanie celiakii z innymi chorobami [25, 26]

Schorzenie	Częstość występowania celiakii
Cukrzyca typu I	5-8%
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	4-5%
Zespół Sjögrena	4,5%
Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby	6,4%
Młodzieńcze zapalenie stawów	5-7%
Choroba Addisona	7,9%
Kardiomiopatie	2-5,6%
Autoimmunizacyjne zapalenie mięśnia sercowego	4,4%
Zespół Downa	5-12%
Zespół Turnera	4-8%
Zespół Williamsa	8,2%
Niedobór IgA	2-8%

Konsekwencje braku rozpoznania i leczenia celiakii

Wczesne wykrycie CD i jak najszybsze wprowadzenie restrykcyjnej diety bezglutenowej ma kluczowe znaczenie dla zdrowia pacjentów. Nierozpoznana CD powoduje liczne powikłania. Osoby z niezdiagnozowaną CD narażone są na rozwój innych chorób autoimmunizacyjnych. Ponadto udowodniono związek pomiędzy nieleczoną CD a powstawaniem nowotworów przewodu pokarmowego, takich jak chłoniaki i gruczolakoraki jelita cienkiego [27]. Pacjenci z niezdiagnozowaną CD są również szczególnie narażeni na występowanie miażdżycy, a w konsekwencji na zawały serca i udary mózgu [28, 29]. Jednak nie jest ostatecznie wyjaśnione, czy również długotrwałe niedobory żywieniowe wynikające z diety bezglutenowej oraz współistniejąca hiperhomocysteinemia są potencjalną przyczyną zaburzeń sercowo-naczyniowych [30].

Diagnostyka celiakii

W 2012 roku Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN; *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) dokonało aktualizacji wytycznych diagnostycznych przy podejrzeniu CD u dzieci [31]. W zaleceniach tych po raz pierwszy podkreślono pierwszoplanowe znaczenie badań serologicznych i genetycznych w diagnostyce CD oraz w szczególnych sytuacjach dopuszczono do rezygnacji z wykonywania biopsji jelita cienkiego. W następnych latach kolejne towarzystwa gastroenterologiczne: *American College of Gastroenterology* (ACG), *British Society of Gastroenterology* (BSG) oraz *World Gastroenterology Organization* (WGO) opublikowały własne rekomendacje, w tym dotyczące osób dorosłych [32, 33, 34]. Rekomendacje te, w odróżnieniu od tych utworzonych przez ekspertów ESPGHAN, w każdym przypadku zalecają wykonanie biopsji jelita cienkiego. W obowiązujących rekomendacjach nie odniesiono się do nowoczesnych metod endoskopowych – videoskopów z powiększeniem optycznym oraz endoskopii kapsułkowej [35]. Opublikowany w 2016 roku przegląd metod diagnostycznych w CD podkreśla, że nieinwazyjna ocena błony śluzowej jelita cienkiego z zastosowaniem endoskopii kapsułkowej może być wykorzystana szczególnie u pacjentów nie wyrażających zgody na pobranie wycinków jelita cienkiego [36].

Niezależnie od towarzystwa gastroenterologicznego eksperti wyróżniają dwie grupy pacjentów, w których należy prowadzić diagnostykę w kierunku CD:

1. pacjenci z objawami sugerującymi CD,
2. pacjenci z grup ryzyka.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi diagnostyka CD powinna być oparta o następujące kryteria:

1. obecność w surowicy krwi swoistych przeciwciał,
2. charakterystyczne zmiany histopatologiczne w błonie śluzowej jelita cienkiego,
3. podłoże genetyczne – haplotyp HLA-DQ2/DQ8,
4. poprawa objawów klinicznych po wprowadzeniu diety bezglutenowej.

Diagnostyka serologiczna

Obecnie w diagnostyce serologicznej stosowane są testy wykrywające 3 rodzaje przeciwciał:

1. przeciwciała anti-tTG2 [16, 37],
2. przeciwciała przeciwendomyszalne (EMA) [15],
3. przeciwciała przeciw deaminowanym peptydom gliadyny (anty-DPG) [38].

Należy podkreślić, że przeciwciała EMA, podobnie jak anti-tTG2 reagują z tym samym autoantygenem – enzymem tTG2. Jedynie ze względu na historyczne nazewnictwo (wprowadzone w momencie odkrycia przez prof. Chorzeckiego przeciwciała EMA) oraz różnice w typie detekcji (EMA – immunofluorescencja pośrednia, anti-tTG2 – ELISA, chemiluminescencja lub immunoblot) stosuje się odmienne nazwy. Ze względu na niską swoistość obecnie nie zaleca się do diagnostyki CD oceny przeciwciał skierowanych przeciw natywnej gliadynie (AGA).

Według obowiązujących wytycznych ESPGHAN u pacjentów z objawami sugerującymi CD w pierwszej kolejności należy wykonać ocenę przeciwciał anti-tTG2 w klasie IgA, łącznie z badaniem stężenia całkowitego IgA. Ocena całkowitego IgA ma na celu wykluczenie przypadków deficytu immunologicznego [31]. Na otrzymanie wyniku fałszywie ujemnego może mieć wpływ zbyt krótka ekspozycja na gluten (np. u dzieci przechodzących z karmienia piersią na pokarm stały) lub spożywanie przez pacjenta diety bezglutenowej (obecnie często zalecanej przez wielu dietetyków), a także leczenie immunosupresyjne. Jedynie u pacjentów z niedoborem IgA (IgA <0,2 g/L), którzy stanowią 2-8% chorych na CD, diagnostyka powinna być oparta na ocenie przeciwciał w klasie IgG. U tych chorych zaleca się oznaczenie przeciwciał anti-DPG w klasie IgG. Jeżeli laboratorium nie dysponuje takim testem proponowane są badania przeciwciał anti-tTG2 lub EMA w klasie IgG, ale należy liczyć się z ich niższą czułością. Ze względu na fakt, że zarówno dodatnia, jak i ujemna wartość predykcyjna badania przeciwciał anti-tTG2-IgA wynosi ponad 98% nie ma potrzeby rozszerzania pierwszego badania o inne testy serologiczne. Wyjątek mogą stanowić dzieci poniżej 2 roku życia, u których w przypadku objawów sugerujących CD i braku przeciwciał anti-tTG2-IgA można dodatkowo ocenić stężenie przeciwciał anti-DPG lub EMA w klasie IgA. Jednak przeciwciała EMA nie powinny stanowić pierwszoplanowego badania serologicznego, gdyż są one mniej czułe [35] i mogą być ujemne we wczesnym stadium CD, co potwierdziły również badania własne [39]. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami ESPGHAN oznaczenie EMA w klasie IgA wykorzystuje się głównie jako test potwierdzenia (badanie drugoplanowe) u dzieci spełniających kryteria rozpoznania bez biopsji jelitowej. Wynik testu EMA musi zawierać miano przeciwciał (nie wystarczy określenie wyniku „dodatni” lub „ujemny”). Warto również podkreślić, że większość testów komercyjnych za-

leca rozpoczęcie badania EMA od rozcieńczenia surowicy 1:10, co może prowadzić do fałszywie ujemnego wyniku (zwłaszcza u dzieci). W naszym laboratorium ocenę EMA rozpoczynamy od rozcieńczenia 1:5.

Diagnostyka histologiczna

U pacjentów z dodatnimi testami serologicznymi należy wykonać biopsję jelita cienkiego w celu oceny histopatologicznej wycinków, chociaż aktualne wytyczne ESPGHAN pozwalają na rozpoznanie CD bez wykonywania biopsji u niektórych pacjentów [31]. Dotyczy to jedynie dzieci z wysokim stężeniem przeciwciał anti-tTG2 – IgA (tzn. 10-krotnie przewyższającym górną granicę normy), u których występują objawy sugerujące CD. U takich pacjentów można odstąpić od endoskopii i biopsji jelita pod warunkiem:

1. stwierdzenia u nich dodatnich przeciwciał EMA w klasie IgA (w celu zmniejszenia ryzyka pomyłki laboratoryjnej badania należy wykonać w surowicy z drugiego pobrania krwi),
2. wykonania badań genetycznych potwierdzających haplotyp HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8.

W odróżnieniu od dzieci u pacjentów dorosłych z dodatnimi wynikami testów serologicznych zawsze należy wykonać biopsję jelita cienkiego z oceną histopatologiczną [32, 33, 34]. Próbkę do badań histologicznych powinny być pobrane podczas badania endoskopowego w liczbie co najmniej 5 wycinków (jeden wycinek z opuszki dwunastnicy i minimum 4 wycinki z dalszej części dwunastnicy). Ocena powinna zawierać opis orientacji, obecności (lub nie) prawidłowych kosmków jelitowych, stopień zaniku kosmków, ocenę głębokości krypt jelitowych, stosunek długości kosmków jelitowych do krypt oraz liczbę limfocytów śródepitelialnych w przeliczeniu na 100 enterocytów. Otrzymany wynik należy poddać klasyfikacji wg skali np.: Marsha-Oberhubera (tabela II) [40, 41]. Obecnie kryteria rozpoznania histopatologicznego również uległy zmianie. Aby rozpoznać CD u pacjentów z dodatnimi wynikami badań serologicznych wystarczy stwierdzenie przerostu krypt i skrócenie kosmków jelitowych ze wzrostem limfocytozy śródnaślankowej (II stopień zmian). Dawniej diagnoza mogła być postawiona jedynie w przypadku stwierdzenia całkowitego zaniku kosmków jelitowych (III stopień). U pacjentów, u których obecne są swoiste przeciwciała w surowicy, a badanie histopatologiczne wykazuje I stopień zmian (jedynie wzrost limfocytozy śródnaślankowej) lub jest prawidłowe (0 stopień), możliwe jest rozpoznanie

Tabela II. Klasyfikacja histopatologiczna celiakii wg skali Marsha-Oberhubera [40, 41].

Marsh 0	Prawidłowa błona śluzowa
Marsh I	Wzrost liczby limfocytów śródnaślankowych (>25 na 100 enterocytów) Prawidłowa architektura błony śluzowej
Marsh II	Wzrost liczby limfocytów śródnaślankowych, przerost krypt (pogłębienie krypt), stosunek długości kosmków do krypt – 2:1, skrócenie i poszerzenie kosmków
Marsh III	Klasyczny obraz zmian w błonie śluzowej jelita cienkiego ze wzrostem liczby limfocytów śródnaślankowych i zanikiem kosmków jelitowych, który może być:
III A	Częściowy zanik, stosunek długości kosmków do krypt – 1:1
III B	Subtotalny zanik, stosunek długości kosmków do krypt ≤ 1:2
III C	Całkowity zanik kosmków jelitowych
Marsh IV	Całkowity zanik kosmków jelitowych i hipoplazja krypt

CD potencjalnej, pod warunkiem wykonania badań genetycznych i wykazania obecności haplotypu HLA-DQ2 i/lub DQ8.

Podobnie jak w przypadku diagnostyki serologicznej pacjent przed badaniem endoskopowym i pobraniem wycinków musi być na diecie zawierającej gluten, gdyż dieta bezglutenowa powoduje normalizację zmian histopatologicznych.

Diagnostyka genetyczna

Badania genetyczne obejmują ocenę alleli DQA1*05/DQB*02 (genotyp HLA-DQ2.5) lub DQA1*02/DQB*02 (genotyp HLA-DQ2.2) kodujących cząsteczkę HLA-DQ2 oraz alleli DQA1*03/DQB*3:02 kodujących cząsteczkę HLA-DQ8. W praktyce badania genetyczne charakteryzuje wysoka wartość predykcyjna wyniku ujemnego – co oznacza, że brak haplotypu HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8 wyklucza rozpoznanie CD. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi badania genetyczne mają znaczenie:

1. w przypadku diagnostyki CD z pominięciem biopsji jelitowej,
2. w trudnych diagnostycznie przypadkach,
3. w rozpoznaniu CD potencjalnej,
4. w ustaleniu haplotypu w grupach ryzyka.

Badania przesiewowe w grupach ryzyka

Wszystkie towarzystwa naukowe podkreślają, że w grupach ryzyka rozwoju CD należy wykonywać badania przesiewowe, jednak wytyczne różnią się. ESPGHAN zaleca wykonywanie badań przesiewowych u wszystkich chorych z grup ryzyka, natomiast ACG jedynie u osób, u których występują objawy wskazujące na CD. Badania przeprowadzone przez Sekcję Celiakalną Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci u dzieci z zespołem Downa potwierdziły słuszność wykonywania badań przesiewowych u wszystkich osób z grup ryzyka niezależnie od objawów klinicznych [42]. Badania serologiczne pozwoliły na rozpoznanie CD u 5,4% dzieci z zespołem Downa, przy czym objawy, które występowały u dzieci z CD stwierdzano również często w grupie bez CD.

Ponadto jedynie ESPGHAN sugeruje, aby u pacjentów z grup ryzyka badanie genetyczne haplotypu HLA-DQ2 i HLA-DQ8 poprzedzało serologiczne badania przesiewowe. Takie postępowanie wg ekspertów znacznie obniża koszty diagnostyki, gdyż pozwala na wytypowanie grupy z ryzykiem genetycznym CD. W dalszej kolejności tylko u osób z haplotypem ryzyka (pacjenci HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8 pozytywni) należy przeprowadzać testy serologiczne, przy czym jednorazowe badania serologiczne nie są wystarczające i należy je powtarzać systematycznie co 2-3 lata, optymalnie raz w roku. Do przesiewowych badań serologicznych używane są testy oceniające stężenie przeciwciał anty-tTG2-IgA (u chorych z deficytem IgA – przeciwciała anty-DPG-IgG lub anty-tTG2-IgG lub EMA-IgG). Można też stosować tzw. panele przeciwciał (anty-tTG2-IgA/anty-DPG-IgG/anty-tTG2-IgG) [40]. Pacjenci z dodatnimi testami serologicznymi powinni być zawsze skierowani do dalszej diagnostyki (biopsja jelita cienkiego i ocena histopatologiczna wycinków).

Potrzebę powtórnych badań serologicznych w grupie ryzyka potwierdzają badania prowadzone przez nasz zespół badawczy na grupie 472 dzieci z cukrzycą typu 1. Pierwszorazowe badania pozwoliły na wykrycie CD u 21 pacjentów, natomiast powtórne

badania wykonywane w ciągu kolejnych 3 lat w grupie 248 chorych pozwoliły na dodatkową diagnozę CD u dalszych 12 pacjentów [43].

Diagnostyka serologiczna celiakii refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ)

W wykazie serologicznych badań wykorzystywanych do diagnostyki CD i refundowanych przez NFZ znajdują się następujące przeciwciała:

1. przeciwciała przeciwendomyszalne (EMA, 382, N79)
2. przeciwciała przeciw gliadynie klasy IgG (383, N81)
3. przeciwciała przeciw gliadynie klasy IgA (384, N82).

W wykazie brakuje przeciwciał zalecanych w aktualnych wytycznych (anty-tTG2 i anty-DPG). Obecne są natomiast przeciwciała, których nie należy obecnie stosować w diagnostyce CD (przeciwciała przeciw gliadynie, AGA) oraz te, które pełnią rolę drugoplanową (EMA). Braki w wykazie skutkują przede wszystkim problemami w refundacji badań w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej oraz w podstawowej opiece zdrowotnej. Diagnostyka ambulatoryjna CD jest refundowana jedynie w przypadku specjalistycznych poradni gastroenterologicznych, przy czym tylko wykonanie EMA podnosi wycenę porady, co w praktyce oznacza, że NFZ refunduje tylko testy EMA. Ze względu na brak w wykazie przeciwciał anty-tTG2 i anty-DPG wykonanie tych badań u pacjenta z podejrzeniem CD, nawet w poradni gastroenterologicznej, nie podnosi wyceny porady. Niestety, lekarze podstawowej opieki zdrowotnej oraz innych specjalności niż gastrologia nie mają możliwości refundacji badań w przypadku skierowania pacjenta z nietypowymi objawami CD na testy serologiczne. NFZ nie refunduje również badań przesiewowych w grupach ryzyka. Dlatego wydaje się zasadne, aby środowisko medyczne (w tym diagności) popierali starania, podjęte przez Sekcję Celiakalną Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii Hepatologii i Żywienia Dzieci o włączenie do wykazu badań refundowanych przez NFZ testów oceniających przeciwciała anty-tTG2 oraz anty-DPG. Ponadto powinno się umożliwić kierowanie pacjentów z objawami sugerującymi CD na badania serologiczne w kierunku CD nie tylko przez gastroenterologów, ale również przez lekarzy innych specjalności, a przede wszystkim przez lekarzy pierwszego kontaktu.

Podsumowanie

CD jest jedną z najczęstszych chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, przebiegająca nietypowo, w każdym wieku, której diagnostyka oparta jest o wykonywanie swoistych i czułych badań serologicznych. Nieleczona CD może prowadzić do licznych powikłań spoza układu pokarmowego. Szczególnie narażone na rozwój CD są osoby z grup ryzyka, które powinny być objęte badaniami przesiewowymi.

Piśmiennictwo:

1. Lundin KEA, Qiao S-W, Snir O, et al. Coeliac disease – from genetic and immunological studies to clinical applications. *Scand J Gastroenterol* 2015, DOI: 10.3109/00365521.2015.1030766.
2. Valeski JE, Kumar V, Beutner EH, et al. Immunology of celiac disease: tissue and species specificity of endomysial and reticulon antibodies *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 93(1): 1-7.

3. Sapone A, Bai J, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012, DOI: 10.1186/1741-7015-10-13.
4. Standard for foods for special dietary use for persons intolerant to gluten CODEX STAN 118-1979 Adopted in 1979. Amendment: 1983 and 2015. Revision: 2008. www.fao.org/input/download/standards/291/CXS_118e_2015.pdf
5. Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (UE) NR 828/2014 z dnia 30 lipca 2014 r. w sprawie przekazywania konsumentom informacji na temat nieobecności lub zmniejszonej zawartości glutenu w żywności, Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej L 228/5 http://www.celiakia.pl/wp-content/uploads/2009/09/dyrektywa-828_2014_EU.pdf
6. Lurie Y, Landau DA, Pfeffer J, et al. Celiac disease diagnosed in the elderly. *J Clin Gastroenterol* 2008, DOI: 10.1097/01.mcg.0000247995.12087.7b
7. Husby S, Murray JA. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014, DOI: 10.1038/nrgastro.2014.162
8. Mäki M, Kallonen K, Lähdeaho ML, et al. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland *Acta Paediatr Scand* 1998; 77: 408-412.
9. Green P.H. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005, DOI:10.1053/j.gastro.2005.02.016
10. Schuppan D, Dennis MD, Kelly CP. Celiac disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and nutritional management. *Nutr Clin Care* 2005; 8: 54-69.
11. Brown AC. Gluten sensitivity: problems of an emerging condition separate from celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012, DOI:10.1586/egh.11.79
12. Rybak A, Socha P, Stolarczyk A i wsp. Obraz kliniczny celiakii u dzieci w Polsce. *Standardy Med Pediatría* 2014; 11(2): 297-304.
13. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002, DOI: 10.1126/science.1074129
14. Tjon JM-L, Van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics* 2010, DOI: 10.1007/s00251-010-0465-9
15. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, et al. IgA class endomysium antibodies (IgA-EMA) in dermatitis herpetiformis and celiac disease. *Ann NY Acad Sci* 1983; 420: 325-334.
16. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Med* 1997, DOI:10.1038/nm0797-797
17. Mention J-J, Ben Ahmed M, Bègue B et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 730-45.
18. Hüe S, Mention J-J, Monteiro RC, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004; 21: 367-77.
19. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004; 21: 357-66.
20. Troncone R, Discepolo V. Celiac disease and autoimmunity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 DOI: 10.1097/01.mpg.0000450394.30780.ea.
21. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012, DOI: 10.1186/1741-7015-10-13
22. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013, DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
23. Cukrowska B., Szaflarska-Popławska A. Patogeneza i objawy choroby trzewnej. *Standardy Med Pediatría* 2015; 12(6): 945-949.
24. Biagi F, Campanella J, Bianchi PI, et al. The incidence of coeliac disease in adult first degree relatives. *Dig Liver Dis* 2008, DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.004
25. 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): 1-19.
26. Socha J, Cukrowska B. Celiakia – choroba dzieci i dorosłych. *Przewodnik lekarza*. 2012; 1: 1-7.
27. Lebwohl B, Granath F, Ekblom A et al. Mucosal Healing and Risk of Lymphoproliferative Malignancy in Celiac Disease *Ann Intern Med*. 2013, DOI: 10.7326/0003-4819-159-3-201308060-00006
28. El Moutawakil B, Chourkani N, Sibai M, et al. Celiac disease and ischemic stroke. *Rev Neurol (Paris)* 2009, DOI: 10.1016/j.neuro.2008.09.002.
29. Heikkilä K, Koskinen OA, Agarwal A et al. Associations of coeliac disease with coronary heart disease and cerebrovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015 DOI: 10.1016/j.numecd.2015.05.004.
30. Rybak A, Cukrowska B, Socha J et al. Long term follow up of celiac disease-is atherosclerosis a problem? *Nutrients* 2014, DOI: 10.3390/nu6072718.
31. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2012, DOI: 10.1097/MPG.0b013e-31821a23d0
32. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease, *Am J Gastroenterol* 2013, DOI: 10.1038/ajg.2013.79
33. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013, DOI: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83.
34. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014, DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306578
35. Czerwonka-Szaflarska M, Szaflarska-Popławska A, Müller L. Co nowego w diagnostyce i leczeniu choroby trzewnej? *Acta Pneumon Allergol Pediat* 2005; 9(2): 85-90.
36. Diagnosis of Celiac Disease: Current State of the Evidence. John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007-. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2016
37. Nakazawa H, Makishima H, Ito T, et al. Screening Test using serum tissue transglutaminase IgA may facilitate the identification of undiagnosed celiac disease among Japanese population. *Int J Med Sci* 2014, DOI: 10.7150/ijms.8854.
38. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006, 4(9): 1112-7
39. Szymańska E, Szymańska S, Pawłowska J et al. The importance of anti-transglutaminase IgA antibody detection in the diagnosis of celiac disease– case report of an inappropriate diagnostic approach. *Prz Gastroenterol* 2015, DOI: 10.5114/pg.2015.52415.
40. Marsh M.N. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-354.
41. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardised scheme for pathologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194.
42. Szaflarska-Popławska A, Soroczyńska-Wrzeszcz A, Barg E, et al. Assessment of coeliac disease prevalence in patients with Down syndrome in Poland – a multi-centre study. *Przegl. Gastroenterol.* 2016; 11: 41-46.
43. Bierła JB, Konopka E, Trojanowska I et al. Częstość występowania celiakii u chorych na cukrzycę typu 1 – ocena w 3-letnim badaniu prospektywnym. IX Ogólnopolski Zjazd Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywności Dzieci. Bydgoszcz 16-18.06.2016, P.34

Niniejsza praca powstała w ramach realizacji grantu wewnętrznego IPCZD S147/2016 oraz zadań statutowych nr 229/14 i 263/15.

Adres do korespondencji:

dr Joanna B. Bierła
Pracownia Immunologii, Zakład Patologii
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20
Tel. +48 22 8151969
e-mail: j.bierla@ipczd.pl

Otrzymano: 22.09.2016

Akceptacja do druku: 20.10.2016

Konflikt interesów: nie zgłoszono