

Význam a možnosti skríningu v diagnostike celiakie

P. Makovický¹, K. Rimárová²

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

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

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

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

The importance of and options available for screening of celiac disease

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

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

Úvod

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

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

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

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

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

Záver

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

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

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

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