

ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP

46. Metodický list racionálnej farmakoterapie

Racionálna diagnostika a liečba celiakie

1 Úvod

1.1 Definícia. Celiakia (primárny malabsorpčný syndróm, netropická sprue, glutén-senzitívna enteropatia, gluténová enteropatia) je celoživotné ochorenie charakterizované permanentnou intoleranciou lepku na autoimunitnom podklade, na základe ktorého dochádza k poškodeniu sliznice tenkého čreva a alterácii imunitného systému. Ochorenie sa vyskytuje u geneticky predisponovaných jedincov, ktorí konzumujú prolamíny nachádzajúce sa v pšenici, raži, jačmeni a ovse. Dühringova herpetiformná dermatitída predstavuje kožnú formu manifestácie celiakie.

1.2 Epidemiológia. Štúdie z 10 európskych krajín, USA a Severnej Afriky zistili prevalenciu celiakie 1 : 70 – 1 : 550. U nás je možné predpokladať prevalenciu 1 : 250. Na Slovensku bolo k januáru 2008 diagnostikovaných 7 930 pacientov, čo je prevalencia 1 : 677. Rozdiel medzi aktuálne zistenou a predpokladanou prevalenciou poukazuje na nutnosť intenzívnejšieho zamerania sa na túto chorobu.

1.3 Etiopatogenéza. Široké spektrum klinických manifestácií celiakie je výsledkom komplexnej súhry rozličných environmentálnych, genetických a imunitných faktorov.

Environmentálne faktory. Celiakia sa manifestuje, ak geneticky predisponovaný jedinec konzumuje potraviny obsahujúce glutén (lepok). Tento bielkovinový komplex sa nachádza v povrchových častiach obilných zŕn. Glutén možno rozdeliť 70-percentným etanolom na rozpustnú frakciu (prolamíny) a nerozpustnú (gluteníny). Prolamíny pšenice sa nazývajú gliadíny, raže sekalíny, jačmeňa hordeíny a ovsaveníny. Peptidy oboch frakcií, ale najmä prolamíny, môžu u geneticky vnímavých jedincov vyvolať zápalové zmeny tenkého čreva. Potencionálne spúšťacie faktory patologickej imunologickej odpovede na gliadínové peptidy sú predmetom výskumu. Jednou zo študovaných možností je adenovírus 12, nakoľko niektoré aminokyselinové sekvencie jeho peptidového obalu sú homológne s niektorými sekvenciami alfa-gliadínu. Okrem infekcií, predovšetkým črevných, riziko vzniku celiakie pravdepodobne zvyšuje kratšia doba dojčenia a zaradenie gluténu do stravy pred ukončením 4. mesiaca alebo po skončení 7. mesiaca života.

Genetické faktory. Výskyt celiakie u prvostupňových príbuzných je okolo 10 – 15 %, u druhostupňových 2,6 až 5,5 %. Dokázala sa väzba s HLA antigénmi II. triedy: HLA-DQ2 je prítomný u viac ako 90% pacientov s celi-

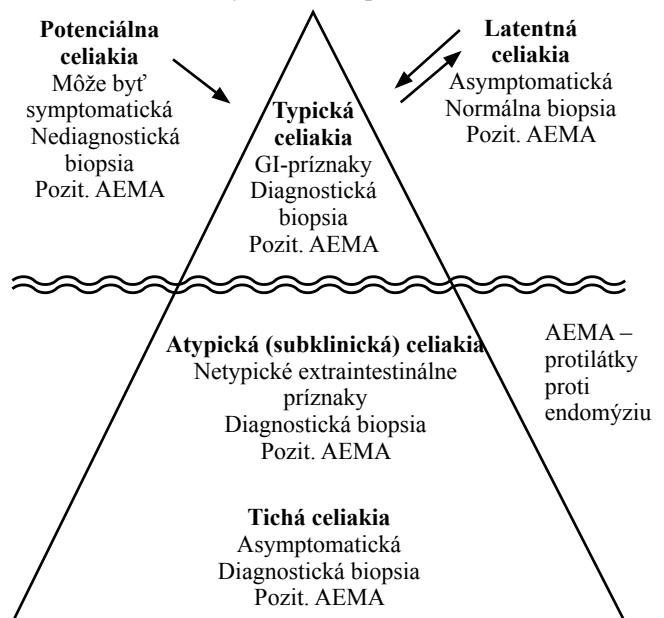
kiou, pričom u ostatných pacientov je prítomný HLA-DQ8. Dôkaz rizikového HLA haplotypu však nepostačuje na stanovenie diagnózy celiakie, pretože asi 25 % zdravej európskej populácie vykazuje HLA-DQ2 pozitivitu. Negativita HLA-DQ2/DQ8 však vylučuje možnosť celiakie s 99% istotou, čo sa využíva v prípade diagnostických pochybností.

Imunologické faktory. Celiakia je charakterizovaná aberantnou imunitnou odpoveďou na lepok (gliadín). Podieľajú sa na nej tak mechanizmy humorálnej, ako aj bunkovej imunity. Protilátky proti gliadínu však nemajú hlavnú úlohu v patogenéze celiakie. Pre celiakiu sú patognomické protilátky proti endomýziu, resp. proti jeho súčasť – tkanivovej transglutamináze.

2 Klinický obraz

Symptómy ochorenia a klinický obraz celiakie sú veľmi pestré. Preto **ochorenie aj vo vyspelých krajinách ostáva často nediagnostikované**. Tzv. „celiakálny padovec“ (obr. 1) vyjadruje problematiku náročnosti diagnostiky a spektrum klinických foriem choroby. Časť padovca pod hladinou znamená nediagnostikovaných pacientov.

Obrázok 1. Celiakálny padovec a spektrum foriem celiakie



Rozoznávame tieto **klinické formy** celiakie: typická (klasická), atypická (subklinická), tichá, latentná a potenciálna. Všetky majú pozitívne protilátky proti endomýziu, resp. tkanivovej transglutamináze.

Typická (klasická) forma predstavuje plne vyjadrenú glutén-senzitívnu enteropatiu s klasickými gastrointestinálnymi príznakmi, malabsorpciou a histologickými zmenami črevnej sliznice. U väčšiny pacientov sa však vyskytuje **atypická (subklinická) forma**, pri ktorej sú prítomné charakteristické histologické zmeny črevnej sliznice, ale zároveň pacienti majú netypické, spravidla extraintestinálne príznaky, akými sú nízky vzrast, anémia z nedostatku železa, osteoporóza, infertilita a podobne. **Tichá forma** znamená prítomnosť charakteristického histologického nálezu u asymptomatického pacienta (zisteného napríklad pri depistáži choroby v rizikovej populácii osôb s pozitívnou rodinnou anamnézou alebo pri enterobiopsiou vyšetrení z inej indikácie). **Latentná forma** je asymptomatická, má normálny biopsický nález, avšak je prítomná pozitívita protilátok proti endomýziu, resp. tkanivovej transglutamináze. **Potenciálna forma** príznaky môže mať i nemusí, biopsia nie je diagnostická, avšak prítomný je zvýšený počet intraepiteliálnych lymfocytov a pozitívita protilátok proti endomýziu, resp. tkanivovej transglutamináze.

Príznaky u detí. Najčastejšími prejavmi celiakie u detí vo veku 6 – 24 mesiacov sú chronické hnačky, ale môže nimi byť aj obstipácia, distenzia a bolesti bruška, zvýšený meteorizmus, nechutenstvo, strata hmotnosti, vracanie, dráždivosť a nepokoj, spomalenie rastu. Často býva prítomný iba jeden z príznakov. Staršie deti a adolescenti majú príznaky podobné ako dospelí.

Príznaky u dospelých. Neplatí, že „celiakia je črevné ochorenie detí, z ktorého sa vyrastie“. Naopak, **celiakia je celoživotným ochorením – ide o systémovú reakciu organizmu na perorálne podávaný lepok (glutén)**. Na to je potrebné myslieť aj u geriatrických pacientov: jej rozpoznanie a adekvátna liečba často vedie k výraznému zlepšeniu kvality života. Niektorí autori upozorňujú až na 20% podiel pacientov s celiakiou, diagnostikovaných po šesťdesiatom roku života.

Príznaky celiakie možno rozdeliť na celkové, gastrointestinálne a extraintestinálne. Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať ochoreniam, ktoré bývajú s celiakiou asociované. Klinické prejavy celiakie sú prehľadne uvedené v **tabuľke 1**. Triedenie extraintestinálnych prejavov vo vzťahu k malabsorbácii je v **tabuľke 2**.

3 Diagnostika

Popri dôkladnej anamnéze a fyzikálnom vyšetrení pacienta má pre stanovenie diagnózy celiakie kľúčový význam histologické vyšetrenie črevnej sliznice. Podporný a pomocný význam majú aj nižšie uvedené laboratorne a ďalšie vyšetrenia.

3.1 Laboratórna diagnostika

Základné vyšetrenia

U pacienta je potrebné vyšetriť krvný obraz a protrombínový čas (pátranie po anémii, trombocytóze, koagulačnej poruche). V obraze základných biochemických parametrov sa môže vyskytovať hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalciémia, znížené hladiny celkových proteínov a albumín-

Tabuľka 1. Klinické manifestácie celiakie

Celkové	Gastrointestinálne	Extraintestinálne	Asociované ochorenia
nízka postava, strata hmotnosti, neprospievanie, únava, letargia, oneskorená puberta, edémy	hnačka, steatorea, flatulencia, distenzia brucha, brušný dyskomfort, anorexia, nauzea, vomitus, rekurentná aftózna stomatitída, cheilóza, glositída, steatóza pečene	<p>Laboratórne odchyľky</p> <ul style="list-style-type: none"> - anémia z nedostatku železa a kyseliny listovej, - hypokalciémia, - zvýšenie ALP, - zvýšenie AST, ALT, - predĺžený protrombínový čas <p>Kožné</p> <ul style="list-style-type: none"> - dermatitis herpetiformis, - folikulárna keratóza, - pigmentácie <p>Hematologické</p> <ul style="list-style-type: none"> - atrofia sleziny, trombocytóza <p>Kostrovosvalové</p> <ul style="list-style-type: none"> - osteopénia, osteoporóza, fraktúry, - bolesti kostí a svalov, - defekty zubnej skloviny, - artritída, myopatia, tetania <p>Neurologické</p> <ul style="list-style-type: none"> - periférna neuropatia, parestézie, - ataxia, - epilepsia (± kalcifikácie mozgu), - šeroslepotá <p>Psychiatrické</p> <ul style="list-style-type: none"> - anxieta, depresia, - iritabilita, zaostávanie v škole <p>Vplyv na reprodukciu</p> <ul style="list-style-type: none"> - infertilita žien i mužov, - opakované potraty 	<p>Jednoznačná asociácia</p> <p>DM 1. typu, autoimunitná tyreoiditída, IgA deficiencia, Sjögrenov syndróm, mikroskopická kolitída, primárna biliárna cirhóza, IgA mezangiálna nefropatia, reumatoidná artritída, epilepsia (± kalcifikácie mozgu), fibrotizujúca alveolitída, rekurentná perikarditída, idiopatická hemosideróza pľúc</p> <p>Možná asociácia</p> <p>vrodené defekty srdca, nešpecifické zápalové ochorenia čreva, systémový lupus erytematosus, polymyozitída, vaskulitída, myasthenia gravis, iridocyklitída, choreoiditída, sarkoidóza, cystická fibróza, Addisonova choroba, autoimunitná hemolytická anémia, autoimunitná trombocytopenia, schizofrénia</p>

nu, hyposiderémia, zvýšené aminotransferázy (v typickom prípade ALT > AST). Alkalická fosfatáza (ALP) v sére môže byť zvýšená, zvyčajne na vrub kostného izoenzymu. Môžeme zistiť aj zníženú hladinu kyseliny listovej, prípadne vitamínu B12. Dôležité je vylúčenie infekčnej etiológie hnačky (kultivácia stolice, tampón z rekta).

Tabuľka 2. Extraintestinálne príznaky celiakie podľa súvislosti s malabsorpciou

Sekundárne extraintestinálne príznaky pri malabsorpcii	Extraintestinálne príznaky pravdepodobne nesúvisiace s malabsorpciou
periférna neuropatia (deficit vit. B12, B1), bolesti kostí (osteoporóza a osteopénia, deficit vitamínu D a deficit vápnika), kŕče svalov (deficit vápnika a horčička), šeroslepota (deficit vitamínu A), slabosť (hypokaliémia a deplécia elektrolytov), krvácanie a hematómy (deficit vitamínu K), edémy (straty bielkovín), porucha rastu u detí, strata hmotnosti (porucha vstrebávania väčšiny živín)	depresia, neurologické symptómy (epilepsia, migréna, ataxia), dermatitis herpetiformis, elevácia aminotransferáz až zlyhanie pečene, infertilita, stomatitída, IgA nefropatia, myokarditída, idiopatická pľúcna hemosideróza, artritída

Sérológické testy

Výšetrenie sérológických markerov celiakie (pozitívita vybraných autoprotílátok v sére) napomáha diagnostike i monitorovaniu aktivity ochorenia, resp. dodržiavania bezlepkovej diéty. Pozitívita sérológických testov (udávaná špecificita a senzitivita sú uvedené v **tabuľke 3**) do istej miery súvisí so závažnosťou histopatologických zmien. Samotná **pozitívita sérológických testov však neznamená definitívnu diagnózu celiakie a neopravňuje lekára zahájiť bezlepkovú diétu**. Pacient tiež môže mať pri danom výšetrení sérológické testy negatívne, avšak ich **jednorazový negatívny výsledok nevylučuje možnosť ochorenia v neskoršom období života**. Hladiny autoprotílátok v sére pacienta klesajú po redukcii príjmu gluténu.

Tabuľka 3. Senzitivita a špecificita sérológických testov pri celiakii

Sérológický test	Senzitivita	Špecificita
IgA protílátky proti endomýziu (AEMA)	85 – 98 %	97 – 100 %
IgA protílátky proti tkanivovej transglutamináze (AtTG)	90 – 98 %	94 – 97 %
IgA protílátky proti gliadínu (AGA)	75 – 90 %	82 – 95 %
IgG protílátky proti gliadínu (AGA)	69 – 85 %	73 – 90 %

V bežnej klinickej praxi sa odporúča v prvom rade vyšetrenie *protílátok proti tkanivovej transglutamináze (AtTG)*. Lepšiu záchytnosť možno dosiahnuť súčasným výšetrením *protílátok proti endomýziu (AEMA)*. Tieto výšetrenia bývajú väčšinou dostupné len pre protílátky triedy IgA. Keďže asi u 10% pacientov s celiakou sa pozoruje celkový deficit IgA, časť pacientov by mohla pri sérológickej diagnostike vykazovať falošnú negatívitu. Preto je potrebné súčasne **vyšetrenie hladiny celkového IgA**, ktoré odhalí IgA-deficientných pacientov. Novšie sa na niektorých praco-

viskách zavádza aj vyšetrenie protílátok AtTG triedy IgG. Test AtTG je jednoduchší a lacnejší ako vyšetrenie AEMA.

Z dôvodu väčšieho záchytu sa na niektorých pracoviskách naďalej používa vyšetrenie *protílátok proti gliadínu (AGA)*, napriek jeho nižšej špecificite a senzitivite, pretože dáva možnosť vyšetrenia protílátok v triede IgA aj IgG.

Stanovenie autoprotílátok, aj keď veľmi dôležité v diagnostike celiakie, je iba v rovine pomocných vyšetrení. Zlatým štandardom je histologické vyšetrenie bioptických vzoriek z dolnej časti duodéna aborálne od Vaterovej papily. Napriek špecificite a senzitivite AGA IgA a AGA IgG a tiež ARA IgA sa tieto dostali na okraj klinického záujmu pre ich nízku pozitívnu prediktívnu hodnotu a v súčasnom období boli plne nahradené stanovením AtTG IgA a AEMA IgA. Falošne negatívne autoprotílátky môžu byť najmä pri deficite IgA. Falošne pozitívne AtTG-IgA bývajú pri pokročilých chorobách pečene či kongestívnom zlyhaní srdca. Aj preto je potrebné vždy diagnózu potvrdiť histologicky. U detí do 5 rokov života podľa NASPGHAN je vhodná kombinácia dvoch sérológických testov.

3.2 Endoskopia

Definitívnu diagnózu celiakie môžeme stanoviť len histologickým výšetrením biptickej vzorky z tenkého čreva. Pacient nemusí mať pri endoskopii žiadne makroskopicky pozorovateľné slizničné zmeny. U pokročilejších foriem choroby môže na celiakiu upozorniť mozaikový vzhľad sliznice, vrúbkovanie krkiev, zníženie počtu alebo strata krkiev a viditeľné podslizničné cievy. Vzorku sliznice možno získať aj pri rutinnej gastroskopii, pričom je však potrebné ju odobrať najmenej v duodéne, pod Vaterovú papilou. Pri diferenciálno-diagnostickej neistote alebo pátraní po komplikáciách celiakie excízie z distálnejších častí tenkého čreva získame pri enteroskopii. U detí, najmä do 10 kg hmotnosti, sa biopsia tenkého čreva vykonáva saccou kapsulou (Crosbyho alebo Watsonova kapsula). U väčších detí sa spravidla postupuje ako u dospelých. V sporných prípadoch môže diagnosticky prispieť enteroskopia, prípadne vyšetrenie kapsulovou endoskopiou.

3.3 Histologické vyšetrenie vzoriek

Vzorky odosielané na histologické vyšetrenie sa hodnotia **histologickým skórovaním (gradingom) podľa Marsha**, ktoré je prehľadne uvedené v **tabuľke 4**.

Tabuľka 4. Histologický grading celiakie (podľa Marsha)

Marsh 0	Normálna slizničná a vilózna architektúra
Marsh I	Infiltratívny stupeň Normálna slizničná a vilózna architektúra; zvýšený počet intraepiteliálnych lymfocytov (viac ako 30 lymfocytov na 100 enterocytov)
Marsh II	Hyperplastický stupeň Podobný ako vyššie, krypty sú predĺžené a je v nich zvýšené delenie buniek
Marsh III	Deštruktívny stupeň
A	<i>Parciálna vilózna atrofia</i> Skrátené, zaoblené klky; lymfocytová infiltrácia; predĺžené, hyperplastické krypty
B	<i>Subtotálna vilózna atrofia</i> Zreteľne atrofické klky, ale ešte rozpoznateľné; predĺžené krypty s nezrelými epiteliálnymi bunkami vo zvýšenom množstve
C	<i>Totálna vilózna atrofia</i> Úplná strata klkov; ťažké kryptové hyperplázie a infiltratívne zápalové lézie
Marsh IV	Hypoplastický stupeň Totálna vilózna atrofia; hypoplázia krypt; normálny počet intraepiteliálnych lymfocytov

3.4 Rádiodiagnostické metódy

U celiakie sa využívajú najmä v rámci diferenciálnej diagnostiky – vylúčenie iných ochorení (**tabuľka 5**). V rámci pátrania po osteoporóze je potrebné vykonať denzitometrické vyšetrenie.

Tabuľka 5. Malasimilálny syndróm (malabsorpčný syndróm v širšom zmysle slova)

I. Maldigestívny syndróm
- <i>exokrinná insuficiencia pankreasu</i> (zápal, nádor, mukoviscidóza), - <i>hepatobiliárne ochorenie</i> (obštrukčný ikterus, cirhóza), - <i>stavy po operácii žalúdka, achylický syndróm</i>
II. Malabsorpčný syndróm
A. Primárny malabsorpčný syndróm
- <i>celiakia</i> , - <i>tropická sprue</i> , - <i>selektívna malabsorpcia</i> (napr. deficit laktázy)
B. Sekundárny malabsorpčný syndróm
- <i>redukcia resorpčnej plochy</i> : - <i>syndróm krátkeho čreva</i> (stavy po resekcii tenkého čreva), - <i>skraty a fistuly</i> (gastrokolické, enteroenterálne), - <i>syndróm slepej</i> (kontaminovanej) <i>klučky</i> : - <i>striktúry, plošné adhézie pri plastickej peritonitíde</i> , - <i>poruchy motility</i> (napr. pri difúznej sklerodermii), - <i>objemné divertikuly a divertikulóza tenkého čreva</i> , - <i>zápalové alebo nádorové postihnutie tenkého čreva</i> : - <i>Crohna choroba</i> , - <i>infiltrácia lymfómom</i> , - <i>karcinómy a iné tumory tenkého čreva</i> , - <i>parazitózy</i> (napr. <i>helmintózy, giardiáza</i>), - <i>blokáda lymfatickej drenáže čreva</i> : - <i>TBC regionálnych lymfatických uzlín</i> , - <i>nádorová infiltrácia uzlín</i> , - <i>Whippleho choroba</i> , - <i>liekové poškodenie</i> (liečba cytostatikami, niektoré antibiotiká a laxanciá), - <i>stavy po rádioterapii v oblasti brucha</i>

3.5 Stanovenie diagnózy

Pre stanovenie diagnózy celiakie platia revidované odporúčania ESPGHAN (Európska pediatričná spoločnosť pre gastroenterológiu, hepatológiu a výživu), ktoré stanovujú tieto **kritériá**:

1. anamnéza, klinické príznaky, sérologické testy a črevná biopsia sú kompatibilné s diagnózou celiakie;
2. po zavedení bezlepkovej diéty dochádza k úprave klinických príznakov a sérologických testov;
3. ide o osobu staršiu ako 2 roky;
4. sú vylúčené iné choroby, podobné celiakii (**tabuľka 5**).

Kritériá pre stanovenie celiakie podľa ESPGHAN **platia aj pre dospelých**.

Pri stanovení diagnózy do 2 rokov života a ďalšom terapeutickom vedení detí sa podľa pravidiel ESPGHAN odporúča „metóda 3 biopsií“. Prvá biopsia je diagnostická, druhá biopsia sa robí u dieťaťa liečeného bezlepkovou diétou (od tejto sa upúšťa, ak sa klinický stav dieťaťa na bezlepkovej diéte upravil). Tretia biopsia sa robí po dostatočnej expozícii lepkom (konzumácia stravy obsahujúcej lepok najmenej 3 mesiace) pred začiatkom školskej dochádzky.

Diagnostický postup podľa odporúčaní Svetovej gastroenterologickej organizácie (angl. World Gastroenterology Organization – WGO) je uvedený na **obrázku 2**.

Prehľad ochorení a stavov, ktoré je potrebné vziať do úvahy v rámci **diferenciálnej diagnostiky** celiakie je uvedený v **tabuľke 5**.

V dôsledku hromadenia nových poznatkov o celiakii bolo možné postupne definovať **rizikové skupiny** pacientov, kde sa odporúča vykonávať **skríning** ochorenia. Pri závaž-

nom podozrení na celiakiu sa odporúča realizovať biopsiu tenkého čreva, a to nezávisle od výsledku sérologického vyšetrenia.

WGO vo svojich odporúčaní uvádza nasledovné **skupiny pacientov so zvýšeným rizikom** celiakie: prvostupňoví a druhostupňoví príbuzní pacientov s celiakiou, pacienti s Downovým syndrómom, autoimunitnou tyreoiditídou, chronickou hepatitídou, diabetom 1. typu, lymfocytovou kolitídou, chronickým únavovým syndrómom, so syndrómom dráždivého čreva.

Pri pretrvávajúcich diagnostických pochybnostiach môže pomôcť HLA genotypizácia. Neprítomnosť alel kódujúcich HLA-DQ2, HLA-DQ8 robí diagnózu celiakie nepravdepodobnou. Ich prítomnosť však diagnózu celiakii jednoznačne nepotvrďuje.

4 Liečba

4.1 Bezlepková diéta – základný pilier liečby celiakie

Táto diéta je u celiakie diagnostikovanej v dospelosti **celoživotná**. Znamená úplné vylúčenie potravín s obsahom pšenice, raže, jačmeňa a ovsa. Zakázané obilniny možno nahradiť produktmi z kukurice, sóje, zemiakov, ryže, pohánky, amarantu, ciroku, fazule, orechov, ovocia, zeleniny, mäsa, vajec a iných produktov bez obsahu lepku. Lepok však môžu obsahovať aj rôzne potravinové prísady, stabilizátory a emulgátory, býva prítomný v niektorých jogurtoch, kypriacich práškoch, horčici, zmrzlínach, kečupoch, údeninách, sladkostiach, či v iných potravinách.

Odporúča sa konzumovať bezlepkové potraviny vyrábané len z primárne bezlepkových produktov. Zvyškové peptidy obsiahnuté v odlepkovaných škroboch totiž môžu u citlivých osôb viesť k indukcii chorobných zmien. Výrobcovia potravín sú zaviazaní uvádzať, či daný výrobok obsahuje lepok. Bezlepkové výrobky môžu obsahovať maximálne 20 ppm (ppm = parts per million), čo znamená obsah 20 mg lepku/100 g. Tieto výrobky sú označené medzinárodne uznávaným symbolom, ktorým je preškrtnutý klas.

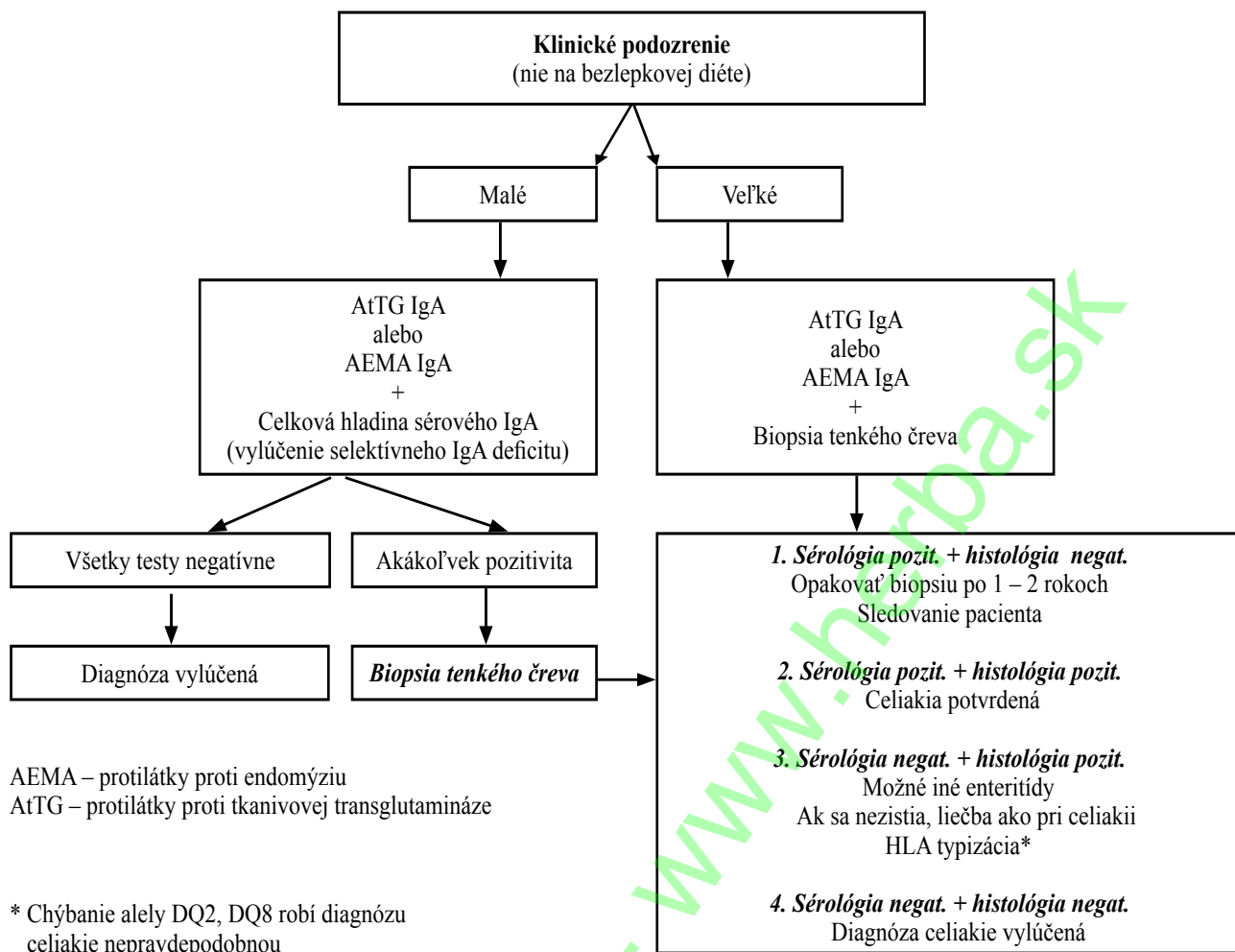
V úvode bezlepkovej diéty u pacientov s prítomnou gastrointestinálnou symptomatológiou vyradujeme aj mliečne výrobky, pretože súčasný deficit laktázy v postihnutej črevnej sliznici zvyčajne vyvoláva prítomnú črevnú symptomatológiu. Po zavedení bezlepkovej diéty, keď prichádza ku klinickému zlepšeniu, môžeme začať postupne pridávať mliečne výrobky – so zreteľom na ich individuálnu toleranciu u konkrétneho pacienta. Klinicky stabilizovaný pacient zvyčajne mliečne výrobky toleruje dobre.

U väčšiny pacientov spomínané diétne opatrenia vedú k normalizácii klinického, laboratórneho aj enterobiopsického nálezu, a to v rôzne dlhom čase od zavedenia bezlepkovej diéty. Asi u 70 % pacientov sa popisuje klinické zlepšenie už po 14 dňoch od začiatku liečby, u niektorých sa však efekt liečby dostavuje až po niekoľkých týždňoch, či mesiacoch. Predchádzajúce trvanie expozície gluténu významne ovplyvňuje prognózu ochorenia, a to tak čo do možnosti úpravy slizničných zmien (plná úprava sa udáva u menej ako 50 % liečených pacientov), ako aj manifestácie pridružených ochorení a výskytu závažných komplikácií celiakie.

Zavedenie bezlepkovej diéty je pomerne náročné z dietologického hľadiska, ale je nemalou záťažou aj pre domácnosť a bežný praktický život pacienta (vrátane zvýšených finančných nákladov). Preto sa odporúča cielená konzultácia a vedenie pacienta u gastroenterológa alebo dietológa špeciálne školeného v problematike celiakie.

V súčasnosti sú niektoré bezlepkové potraviny a suroviny čiastočne hradené zo zdravotného poistenia, pretože sú

Obrázok 2. Postup stanovenia diagnózy pri celiakii (podľa World Gastroenterology Organization)



AEMA – protilátky proti endomýziu
AtTG – protilátky proti tkanivovej transglutamináze

* Chýbanie alely DQ2, DQ8 robí diagnózu celiakie nepravdepodobnou

zvyčajne 4 – 10 ráz drahšie ako rovnaké komodity obsahujúce lepok. Ich zoznam aj množstvom limity sú aktuálne publikované na internetovej stránke MZ SR (www.health.gov.sk).

4.2 Úprava malnutricie, prevencia osteoporózy

I keď sa po zavedení bezlepkovej diéty a postupnej stabilizácii ochorenia zvyčajne pomerne rýchlo upravujú aj príznaky hyponutricie, je potrebné najmä v úvode liečby a v súlade s vývojom klinického stavu pacienta monitorovať vývoj nutričných parametrov, krvného obrazu, hemokoagulačných ukazovateľov i hladín mikronutrientov a zistené deficity primerane korigovať. Nevyhnutná je štandardná prevencia vzniku osteoporózy, monitorovanie kostnej denzity (denzitometricky) a v prípade potreby zavedenie príslušnej liečby (úprava príjmu kalcia, vitamín D, prípadne bifosfonáty).

4.3 Informovanosť a spolupráca pacienta

Pacientom je potrebné vysvetliť podstatu ochorenia a škodlivosť jedál obsahujúcich glutén (lepok). Odporúča sa zdôrazniť, že dôsledné, neprerušované dodržiavanie bezlepkovej diéty môže nielen ovplyvniť príznaky samotného ochorenia, ale aj predchádzať jeho závažným komplikáciám v budúcnosti.

Pacientov je potrebné informovať aj o občianskych združeniach celiatikov, ktoré môžu byť veľkým prínosom na začiatku i v priebehu liečby. Ide o zdieľanie užitočných praktických informácií (napríklad odskúšaných receptov, odporúčanie spoľahlivých stravovacích zariadení, možnosti sociálnej podpory a pod.), ale aj o vzájomnú psychologickú podporu a pomoc.

4.4 Sledovanie pacientov počas liečby

U detí sa odporúča kontrolné vyšetrenie (klinické vyšetrenie, krvné testy a AtTG) o 3 a 6 mesiacov od zavedenia bezlepkovej diéty. U klinicky stabilizovaného dieťaťa sa odporúča kontrolné gastroenterologické vyšetrenie raz ročne.

V úvode liečby dospelých pacientov sú zvyčajne potrebné častejšie kontrolné vyšetrenia, ktorých súčasťou – okrem kontroly dodržiavania diétnych opatrení (a poskytnutia rád na riešenie zistených praktických problémov) – je aj sledovanie úpravy nutričného stavu pacienta a korekcia prípadne pretrvávajúcich deficitov. U klinicky stabilizovaného pacienta stačí kontrolné gastroenterologické vyšetrenie raz ročne.

4.5 Liečba závažných komplikácií celiakie

Závažné, život ohrozujúce komplikácie celiakie si spravidla vyžadujú diagnostické doriešenie, monitorovanie a liečbu na špecializovanom klinickom pracovisku. Novšie, perspektívne možnosti farmakoterapie sú nateraz predmetom klinického skúšania.

Celiakia je významnou prekancerózou. Predpokladá sa však podstatný pokles tohto rizika (až na úroveň bežnej populácie) pri dlhodobom dodržiavaní bezlepkovej diéty. Najčastejšou malignitou býva *nonHodgkinov lymfóm*. Menej častý je *karcinóm* tenkého čreva, pažeráka alebo hltanu. V rámci sledovania pacientov s celiakiou je potrebné po vzniku malignity cielene pátrať. Liečba sa spravidla uskutočňuje v spolupráci gastroenterológa s klinickým onkológom.

Ulcerózna jejunoileitída, je zriedkavou, ale závažnou komplikáciou celiakie. Aj keď niektorí pacienti môžu

pozitívne odpovedať už na samotné zavedenie bezlepkovej diéty, odporúča sa skúsiť imunosupresívnu liečbu (podanie *glukokortikoidov*, prípadne v kombinácii s *azathioprinom*). Zvyčajne je potrebná aj chirurgická intervencia – odstránenie najťažšie postihnutých častí tenkého čreva.

Kolagénová sprue charakterizuje nález masívnych depozitov kolagénu pod bazálnou membránou epitelu tenkého čreva. Treba ju odlišiť od **kolagénovej kolitídy**, ktorá sa tiež môže vyskytovať pri celiakii. Liečba je symptomatická, môžu sa použiť imunosupresíva, avšak s neistým efektom.

Refraktérna sprue sa definuje ako symptomatická ťažká vilózna atrofia tenkého čreva, ktorá sa klinickým obrazom podobá na celiakálnu sprue, ale nereaguje na striktnú bezlepkovú diétu (trvajúcu aspoň 6 mesiacov), pričom stav sa nedá vysvetliť inými príčinami vilóznej atrofie alebo nálezom intestinálneho lymfómu. Pacienti s refraktérnou sprue majú zvýšené riziko závažných komplikácií celiakie (lymfóm, ulcerózna jejunoileitída a kolagénová sprue). Odporúča sa zrealizovať enteroskopiú s viacnásobnými biopsiami sliznice a aktívne pátranie po lymfóme (CT-enteroklýza). Zároveň je potrebné vyšetriť imunofenotyp intraepiteliálnych T-lymfocytov. Podľa toho refraktérnu sprue rozdeľujeme na 2 typy: **typ 1** bez aberantných intraepiteliálnych T-lymfocytov a **typ 2** s abnormálnym fenotypom intraepiteliálnych T-lymfocytov. Typ 2 sa považuje za kryptogénny lymfóm alebo pre-lymfóm a nemá dobrú prognózu.

Liečba refraktérnej sprue je problematická. Uvádza sa pozitívny efekt imunosupresívnej liečby (*glukokortikoidy*, vrátane perorálneho *budenosidu*, *azathioprinu*, ev. *cyklosporín A*), a to najmä u refraktérnej sprue typu 1 (bez aberantných intraepiteliálnych lymfocytov). Liečba refraktérnej sprue typu 2 je predmetom výskumu, sľubnou možnosťou sa ukazuje autológa transplantácia hematopoetických buniek.

Dôležitý je manažment nutričnej podpory, v prípade nutnosti aj s prechodným zavedením úplnej parenterálnej výživy. Odporúčany postup pri liečbe refraktérnej sprue sa uvádza na **obrázku 3**.

Zriedkavo sa vyskytuje **celiakálna kríza**, ktorú charakterizuje vystupňovanie klinickej symptomatológie, zvyčajne v súvislosti s expozíciou gluténu v potrave. V liečbe sa okrem diétnych opatrení, nutričnej podpory a korekcie porúch vnútorného prostredia používajú i *glukokortikoidy*.

4.6 Prevencia vzniku celiakie v detskom veku

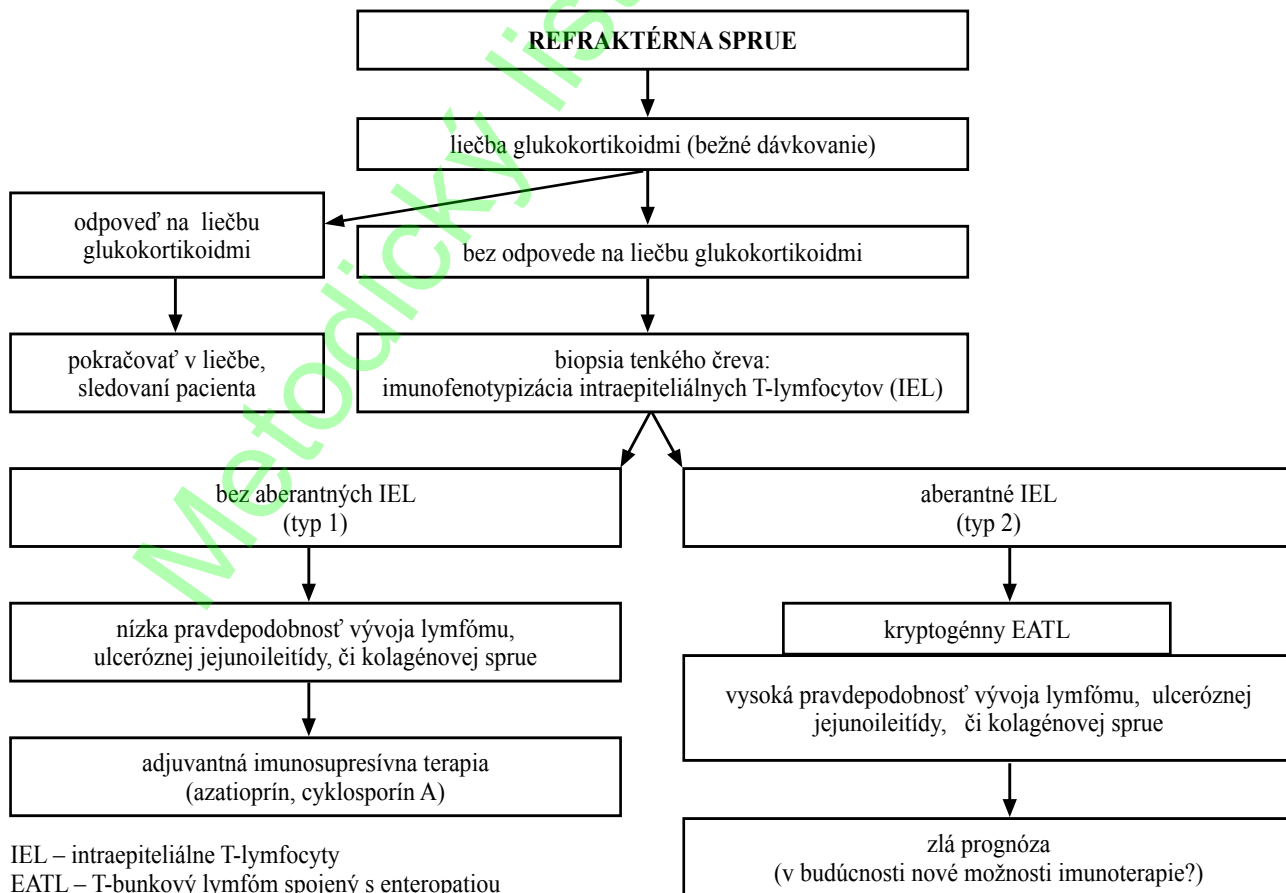
Významné sú poznatky o dôležitosti dojčenia a postupného zaraďovania lepku do stravy u dieťaťa v útlom veku ako prevencia vzniku celiakie. Materské mlieko (dojčenie) sa považuje za významný ochranný faktor vo vzťahu ku vzniku celiakie v detskom veku. Lepok je vhodné zaviesť do výživy najskôr po ukončení štvrtého a najneskôr do konca siedmeho mesiaca veku dieťaťa, pričom je dôležité v čase zavádzania lepku do stravy pokračovať v dojčení. Neodporúča sa odkladať zavedenie lepku do stravy ani u rizikových detí.

5 Záver

Celiakia je závažným celoživotným ochorením. Svojimi závažnými komplikáciami môže nielen zvyšovať chorobnosť a skracovať život pacienta, ale aj podstatne znižovať jeho kvalitu. Nezanedbateľné sú ekonomické dopady ochorenia na pacienta, jeho domácnosť, ale aj závažné ekonomické a sociálne straty z titulu zvýšenej chorobnosti a predčasnej úmrtnosti pacientov s celiakiou.

Včasným stanovením diagnózy a neodkladným zavedením dôsledných diétnych opatrení (bezlepkovej diéty) je možné u podstatnej časti pacientov dosiahnuť

Obrázok 3. Odporúčaný manažment refraktérnej sprue



ústup klinickej symptomatológie a znížiť výskyt závažných komplikácií choroby. Imunosupresívna liečba je v súčasnosti indikovaná u pacientov, kde dôsledne dodržiavanými diétnymi opatreniami nedosiahneme dostatočnú kontrolu klinických prejavov choroby, ako

aj u pacientov so závažnými komplikáciami celiakie (bod 4.5).

Nové liečebné modalities použiteľné v praktickom živote nie sú v súčasnosti dostupné. Základom zostáva celoživotná a dôsledná diéta s úplným vylúčením lepku.

Zoznam použitých skratiek

AEMA –	protilátky proti endomýziu
AGA –	antigliadínové protilátky
ALT –	alanín aminotransferáza
ALP –	alkalická fosfatáza
AST –	aspartát aminotransferáza
AtTG –	protilátky proti tkanivovej transglutamináze
EATL –	T-bunkový lymfóm spojený s enteropatiou (Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma)
NASPGHAN –	Severoamerická spoločnosť pre detskú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)
ESPGHAN –	Európska spoločnosť pre detskú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)
GMT –	γ-glutamyltransferáza
IEL –	intraepiteliálne lymfocyty
Ig –	imunoglobulín
mg –	miligram
P.T. –	protrombínový čas
tTG –	tkanivová transglutamináza
WGO –	Svetová gastroenterologická organizácia (World Gastroenterology Organisation)

Literatúra

1. AL-TOMA, A., VERBEEK, H. M. W., MULDER, C. J. J.: Update on the Management of Refractory Coeliac Disease. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. [online] Vol. 16, 2007, 1, s. 57 – 63.
2. BAI, J., ZEBALLOS, E., FRIED, M. et. al.: WGO-OMGE Practice Guideline CELIAC DISEASE. *World Gastroenterology News*, Vol. 10, 2005, 2, Supplement.
3. BUREŠ, J. a kol.: *Gastroenterologie 2006. Collectio novissima*. Praha: Triton, 2006, s. 219-236. ISBN 80-7254598-1.
4. DUGGAN, J. M., DUGGAN, A. E.: Systematic review: the liver in coeliac disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 21, 2005, 5, s. 515, 517. <http://www.medscape.com/viewarticle/500797> (cit. 13. 2. 2008).
5. EXPERTNÍ KOMISE MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ PRO CELIAKÁLNÍ SPRUE (EKCS): Memorandum – celiakální sprue (CS) – současný stav a sociální situace nemocných v České republice. *Vnitř Lék*, 54, 2008, č. 1, s. 7 – 11.
6. FARRELL, R. J., KELLY, C. P.: Diagnosis of celiac sprue. *The American Journal of Gastroenterology*, Vol. 96, 2001, 12, s. 3237 – 3246.
7. FARRELL, R. J., KELLY, C. P.: Celiac and Refractory sprue. V: FELDMAN, M., FRIEDMAN, L. S., BRANDT, L. J.: *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2006, s. 2277-2302. ISBN 9996002616.
8. FRIČ, P.: Celiakální sprue. *Vnitř Lék*, 49, 2003, č. 6, s. 465 – 473.
9. GREEN, P. H. R., STAVROPOULOS, S. N., PANAGI, S. G.: *Characteristics of Adult Celiac Disease in the USA: Results of a National Survey*. Vol. 96, 2001, 1, s. 126.
10. HILL, I. D., BHATNAGAR, S., CAMERON, D. et. al.: Celiac Disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, Vol. 35, 2002, Supplement 2, s. 83.
11. JENNINGS, J. S. R., HOWDLE, P. D.: New Developments in Celiac Disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, Vol. 19, 2003, 2, s. 112, 124.
12. PEKÁRKOVÁ, B.: Celiakia. V: JURGOŠ, L., KUŽELA, L., HRUŠOVSKÝ, Š., a kol.: *Gastroenterológia*. Bratislava: Veda, 2006. s. 335 – 343. ISBN 80-224-0893-X.
13. KLENER, P. et al.: *Vnitřní lékařství*, 2. vyd. Praha: Galén, 2001, s. 474. ISBN 80-7262-101-7.
14. NORRIS, J. N., BARRIGA, K. et al.: Risk of Celiac Disease Autoimmunity and Timing of Gluten Introduction in the Diet of Infants at Increased Risk of Disease. *JAMA*, Vol. 293, 2005, 19, s. 2343 – 2351.
15. PROKOPOVÁ, L.: Celiakie – závažné onemocnění. *Vnitř Lék*, 49, 2003, č. 6, s. 474 – 481.
16. ROSTOM, A., MURRAY, J. A., KAGNOF, M. F.: American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*, 131, 2006, s. 1981 – 2002.

Autori

MUDr. Božena Pekárková, GEA s.r.o., Trnava,
MUDr. Boris Pekárek, Interná klinika FN Trnava, Trnava
MUDr. Jarmila Kabátová, Súkromná detská gastroenterologická ambulancia, Piešťany

Oponenti

Doc. MUDr. Marián Kaščák, PhD., UAD v Trenčíne, Trenčín
Doc. MUDr. Ľubomír Jurgoš, PhD., NZZ Gastroenterologická ambulancia, Bratislava
Doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc., PhD., ÚFKF SZU, Bratislava

Prehľad vydaných metodických listov

P. č.	Hl. autor	Názov	Vydanie
1.	Rybár	Zásady liečby NSAID	12/1997
2.	Krčméry	Antibiotická liečba	2/1998
3.	Holomáň	Farmakoterapia chron.hepatitídy B, D a C IFN alfa	3/1998
4.	Bálint	Antibiotická liečba akútnych nákaz HCD a priedušiek	11/1998
5.	Rašlová	Farmakoterapia dyslipoproteinémií	2/1999
6.	Rybár	Prevenčia a liečba GIT-komplikácií	5/1999
7.	Oltman	Farmakoterapia problémových skupín pacientov s chronickou hepatítidou B, C a D	7/1999
8.	Vavrečka	Racionálna liečba peptických vredov	8/2000
9 – 10.	Balažovjeh	Artériová hypertenzia	10/2000
11.	Krčméry	Prevenčia a liečba febrilnej neutropénie	11/2000
12.	Krištúfek	Akútne respiračné infekcie	12/2000
13.	Holomáň	Farmakoterapia chronických biliárnych hepatítid	12/2000
14.	Čársky	Profylaxia chirurgických ranových infekcií	12/2000
15 – 16.	Magulová	Terapeutické monitorovanie hladín liečiv	1 – 2/2000
17.	Roland	Manažment renálnej anémie	3/2001
18.	Breza	Benígna hyperplázia prostaty	5/2001
19.	Glasa	Liečba chronickej vírusovej hepatitídy B a C	6/2001
20.	Krištúfek	Farmakoterapia pneumónií	6 – 8/2001
21.	Vozár	Racionálna liečba diabetu II. typu	11 – 12/2001
22.	Payer	Racionálna farmakoterapia osteoporózy	2/2002
23.	Fabián	Farmakoterapia ischemickej choroby srdca	3/2002
24.	Rašlová	Racionálna liečba dyslipoproteinémií	8/2002
25.	Rovenský	Racionálna farmakoterapia osteoartrózy	9/2002
26.	Bátovský	Racionálna liečba chronických zápalov čreva	12/2002
27.	Kořínková	Liečba depresie	12/2002
28.	Rovenský	Farmakoterapia reumatoidnej artritídy	2/2003
29.	Skladaný	Racionálna liečba krvácania pri portálnej hypertenzii	10/2003
30.	Vozár	Racionálna liečba DM II. typ	11/2003
31.	Vavrušová	Racionálna liečba antipsychotikami	12/2003
32.	Martinka	Racionálna liečba DM I. typ	03/2004
33.	Jurgoš	Racionálna liečba peptického vredu	4/2004
34.	Glasa	Liečba chronickej vírusovej hepatitídy C	11/2004
35.	Glasa	Liečba chronickej vírusovej hepatitídy B	12/2004
36.	Rašlová	Racionálna liečba dyslipoproteinémií	3/2005
37.	Kužela	Racionálna liečba refluxovej choroby pažeráka	4/2005
38.	Drgoňa	Diagnostika systémových mykóz	12/2005
39.	Martinka	Manažment a liečba akútnych komplikácií diabetes mellitus	3/2006
40.	Szántová	Racionálna diagnostika a liečba hemochromatózy	12/2006
41.	Martinka	Manažment a liečba chronických komplikácií diabetes mellitus	4/2007
42.	Kořínková	Racionálna liečba depresie	7/2007
43.	Greguš	Racionálna liečba chronických nešpecifických zápalov čreva	10/2007
44.	Hyrdel	Manažment a racionálna farmakoterapia dyspepsie	11/2007
45.	Skladaný	Liečba a prevencia krvácania pri portálnej hypertenzii	1/2008

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada: Ján Bielik, Peter Findo, Viliam Foltán, Rastislav Dzurík, Jozef Hal'ko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa – **výkonný redaktor**, Ľubomír Jurgoš, Milan Kriška, Milan Pavlovič, Katarína Chylová, Lívia Magulová
SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, tel. 02/5936 9557, 5936 9505, fax: 02/5936 9507, e-mail: katedra.kf@szu.sk