

COELIAKIA

• Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium •

Szerző: dr. Korponay-Szabó Ilma

I. ALAPVETŐ MEGFONTOLÁSOK

1. A PROTOKOLL ALKALMAZÁSI / ÉRVÉNYESSEGI TERÜLETE

Alapellátás és szakellátás.

A coeliakia életre szóló gluténintolerancia, melynek jellegzetességei, kezelési elvei a gyermek- és felnőttkorban azonosak.

2. A PROTOKOLL BEVEZETÉSÉNEK ALAPFELTÉTELE

A coeliakia a lakosság 1%-át érinti, ezért a betegség felismerésére minimálisan elvégzendő vizsgálatoknak bármely orvos számára elérhetőnek kell lenniük.

3. DEFINÍCIÓ

A coeliakia genetikai adottság esetén a kalászos gabonák glutén fehérjéinek fogyasztásával provokált autoimmun jellegű betegség, melynek során a glutén hatására a vékonybél és más szervek immunmediált károsodása alakul ki. Amennyiben nem jut glutén a szervezetbe, a kórfolyamat önmagától leáll, a betegségi tünetek megszűnnek. A betegség specifikus markerei a 2-es típusú (ún. szöveti) transzglutamináz enzim ellen termelődő autoantitestek (aktív betegség idején), valamint a gliadinspecifikus T-lymphocyták. (1–5)

Szinonimák: gluténszenzitív enteropathia, nem trópusi sprue.

3.1. Kiváltó tényezők

A betegséget a kalászos gabonák glutén fehérjéinek (búzában glutén, rozsban secalin, árpában hordein) fogyasztása váltja ki és tartja fenn. [I] (6, 7) A zabban található rokon szerkezetű avenin fehérje általában nem okoz a coeliakiás betegeknél károsodást. [I] (7)

3.2. Kockázati tényezők

A legfontosabb kockázati tényező a családi halmozódás [II] (2, 3) és egyéb autoimmun betegségek előfordulása. [I] (1, 4, 8) A csecsemőkorban korán elkezdett, nagy mennyiségű gluténfogyasztás a kora gyermekkorban felszívódási zavar tüneteivel megjelenő formák gyakoribb előfordulását okozza. [II] (9) A betegség teljes prevalenciája azonban nem csökken alacsonyabb csecsemőkori gluténbevitel vagy későbbi gluténbevezetés esetén, csupán eltolódik a tünetszegény és későbbi életkorban megjelenő formák felé. [II] (9, 10) A betegség korai megjelenése ritkább, ha a gluténfogyasztást még az anyatejes táplálás alatt kezdik el, [III] (11) de nem bizonyított, hogy az alacsonyabb prevalencia a későbbi életkorban is fennmarad-e.

4. PANASZOK / TÜNETEK / ÁLTALÁNOS JELLEMZŐK

A klinikai megjelenési formák gyakorisága az elmúlt évtizedek során megváltozott. [I] (1, 2, 4)

A betegek többnyire enyhe emésztési panaszok, fáradékonyság miatt fordulnak orvoshoz. A korábban jellemzőnek tartott malabszorpciós tünetegyüttes (hasmenés, haspuffadás, zsírszékelés, fogyás, vékony vétagok, rossz turgor, apátiás viselkedés, hypoproteinaemia, K-vitamin-hiányos vérzékenység) csak a betegek igen kis hányadánál alakul ki. A leggyakoribb klinikai megjelenési forma napjainkban minden életkorban a szekunder laktózemésztési zavar és a vashiány. Gyakori a lassú ütemű szomatikus fejlődés és a kortársakhoz képest kisebb testméretek.

A betegek jelentős részének nincs emésztőszervi tünete, a betegség extraintestinalis problémával (viszkető bőrtünet, máj-, vesebetegség, osteoporosis, cerebelláris ataxia, infertilitás, malignus betegségek) vagy második autoimmun betegséggel (1-es típusú diabetes mellitus, pajzsmirigybetegségek, Sjögren-szindróma) manifesztálódik. (5, 12)

Coeliakia jellegzetes vékonybél-károsodással klinikai tünetek nélkül is fennállhat. [I] (2, 13)

5. A BETEGSÉG LEÍRÁSA

5.1. Érintett szervrendszerek

Betegségi tünet bármely szervben, szervrendszerben jelentkezhet, ahol 2-es típusú (szöveti) transzglutamináz előfordul.

Emésztőrendszer

A vékonybélben a boholyszerkezet átépülése következik be, mely a vékonybélbolyhok teljes ellapulásáig terjedhet. A crypták hyperplasiásak, az intraepithelialis lymphocyták száma emelkedett. A betegek többségében a boholy/crypta arány 2:1 alá csökken (parciális vagy szubtotális boholyatrófia, Marsh III. A–C stádiumok) és a vékonybélben transzglutamináz-specifikus autoantitestek rakódnak le. A vékonybél szerkezeti átépülése fokozatosan következik be, és egyes esetekben ez a folyamat hosszabb ideig (évekig vagy évtizedekig) eltarthat. [III] (13) Coeliakia típusú immunreakcióval jellemzett kórállapotok és emésztőszervi tünetek megtartott boholyszerkezet esetén is előfordulhatnak, az egyetlen eltérés ilyenkor a vékonybélben lévő transzglutaminázantitest-lerakódás lehet. Az immunreakció érintheti a vastagbelet, gyomrot is (lymphocytás colitis, gastritis). A szájban afták jelentkezhetnek.

Bőr

A betegek egy részénél a bőrben IgA-csapadék rakódik le, melynek következtében viszkető, hólyagos bőrbetegség, dermatitis herpetiformis (Duhring-betegség) alakul ki. A lerakódott IgA transzglutamináz-specifikus és keresztreakciót ad a bőrben előforduló 3-as típusú transzglutaminázzal, vasculitist provokálva a kiserekben. Emésztőszervi tünetek nem mindig vannak, de a vékonybélben észlelhető eltérések azonosak a coeliakia különféle klinikai megjelenési formáiban észleltekkkel, vagyis a dermatitis herpetiformis a coeliakia bőrtünetekkel is járó formája. [I] (2, 4, 14)

Csontrendszer és fogak

A gluténfogyasztás idején mineralizálódó fogakon szimmetrikusan zománchiány jelenik meg, a fogak mineralizációs sorrendjének megfelelő magasságban. Gyakori az osteopenia és osteoporosis.

Idegrendszer és mozgásszervek

A kisagyi idegsejtek pusztulása miatt cerebelláris ataxia alakulhat ki. A betegek jelentős részének nincsenek emésztőszervi tünetei, boholyatrófia sem mindig észlelhető a vékonybélben. Az agyi erek falában és a vékonybélbolyhokban azonban transzglutamináz-specifikus autoantitestek

mutathatók ki. [IV] (15) Előfordulhat dementia, axonalis neuropátia, izombetegség, rheumatoid arthritis-szerű ízületi manifesztáció is.

Az autizmus és a coeliakia kapcsolata nem igazolt. (3)

Máj és egyéb parenchymás szervek

Hepatopathia, nephropathia, dilatatív cardiomyopathia, restriktív tüdőbetegség fordulhat elő, mely javulást mutathat gluténmentes diétára. [IV] (1–4)

Reproduktív rendszer

Késői serdülés, fertilitási problémák, szülészeti szövődmények fordulhatnak elő, de az újabb felmérések jelentős eltérést az átlagnépességhez képest nem igazoltak. [IV] (1–4) Az anya aktív coeliakiája esetén kisebb az újszülöttek súlya, valószínűleg a placenta károsodása miatt. [II] (17, 18)

Szervspecifikus autoimmun manifesztációk

Az ok-okozati összefüggés nem teljesen tisztázott, de adatok vannak arra, hogy a gluténfogyasztás coeliakia esetén provokálja diabetes mellitus, pajzsmirigybetegségek vagy immunmediált hematológiai eltérések létrejöttét. [II] (16) A kialakult szervspecifikus autoimmun betegség és az általa okozott definitív endokrin hiányállapot azonban már nem reverzibilis gluténmentes diéta mellett. (12)

5.2. Genetikai háttér

A betegség hátterében jelentős genetikai meghatározottság áll. Az egypetéjű ikrek konkordanciája az élet folyamán csaknem 100%-os, de a klinikai prezentáció eltérő időben és formában jelentkezhet. (1–4) A coeliakia kialakulásáért felelős gének jelenleg nem ismertek, az öröklésmenet komplex. A betegség manifesztálódásához szükséges az MHC II. hisztokompatibilitási génekben a HLA-DQ2 vagy DQ8 heterodimer jelenléte. [I] (1–5, 19) Ezek hordozása azonban önmagában nem elegendő a coeliakia kialakulásához, nem HLA-asszociált gének is szerepet játszanak. (19)

5.3. Incidencia / Prevalencia / Morbiditás / Mortalitás Magyarországon

A betegség a lakosság mintegy 1%-át érinti Európában. [I] (1, 3–5) A valódi gyakoriság 3–20-szor nagyobb a klinikailag felismert eseteknél. A fel nem ismert betegek mortalitása emelkedett. [II] (20) Magyarországi prevalencia gyermekeknél 1–1,3%. [II] (21)

5.4. Jellemző életkor

A betegségi tünetek, jelek a gluténfogyasztás megkezdése után bármely életkorban jelentkezhetnek. (1, 4) A malabszorpcióval járó prezentáció gyakori a kisdedkorban és fiatal nőknél szülés után. A betegség komolyabb klinikai panaszok nélkül hosszabb ideig, évtizedekig fennállhat. A betegeknek csak 10%-át ismerik fel gyermekkorban. [IV] (22)

5.5. Jellemző nem

A betegség mindkét nemnél jelentkezik, de a betegek kétharmada nő.

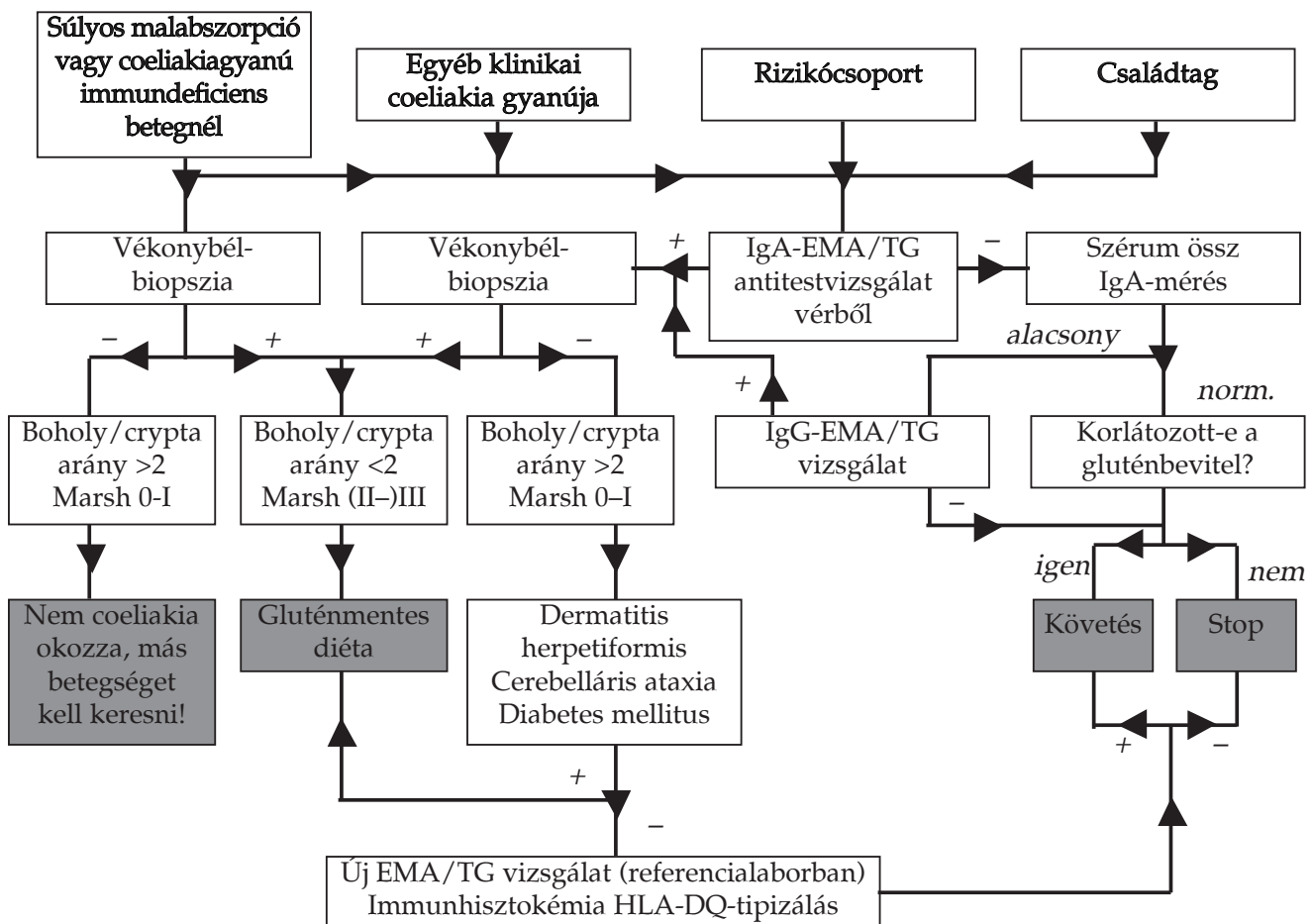
6. GYAKORI TÁRSBETEGSÉGEK (1–5):

- szelektív IgA-hiány;
- morbus Down;
- Turner-szindróma;
- Williams-szindróma;
- IgA-nephropathia;
- különféle autoimmun betegségek (1-es típusú diabetes mellitus, pajzsmirigybetegségek, SLE, Sjögren-szindróma).

II. DIAGNÓZIS

A diagnózis a vékonybélben kialakuló boholykárosodás és a transzglutamináz elleni immunreakció kimutatásán alapul, valamint a klinikai képnek összefüggést kell mutatni a gluténbevitellel. [A] (3, 4, 23) A kezelt állapotban (tartós gluténmentes étkezés mellett) kórjelző eltérések nem mutathatók ki. Ezért minden szükséges diagnosztikus tevékenységet a kezelés megkezdése előtt kell elvégezni. Az elmulasztott vizsgálatokból származó információ később nem vagy csak a betegség újabb provokálásával és gyakran csak korlátozott mértékben pótolható. (24)

1. DIAGNOSZTIKAI ALGORITMUSOK (1. ÁBRA)



1. ÁBRA DIAGNOSZTIKAI ALGORITMUS COELIAKIÁBAN

(EMA: ENDOMYSIUM-ELLENANYAG, TG: TRANSZGLUTAMINÁZ-ELLENANYAG)

Coeliakia gyanúja esetén első elvégzendő vizsgálat a coeliakia-specifikus autoantitestek vizsgálata vérből (endomysium-ellenanyag és/vagy transzglutamináz-ellenanyag laboratóriumi vizsgálata, transzglutamináz-antitestet kimutató gyorsteszt). [A] (3, 4) Amennyiben rutinszerűen csak IgA típusú antitesteket vizsgálnak, a szerológiai eredmény értékeléséhez ismerni kell a szérum IgA-szintjét. [A] (3, 5) Ép immunrendszerű betegnél, ha megelőzőleg a gluténbevitel időben vagy mennyiségben nem volt korlátozott, a coeliakia-specifikus autoantitest vizsgálat negatív eredménye nagy valószínűséggel kizárja, hogy az adott időpontban aktív coeliakia áll fenn. [I] (5) Immundeficiens betegnél felmerülő coeliakia gyanúja esetén, vagy ha klinikailag egyértelmű malabszorpció áll fenn, negatív coeliakia-specifikus autoantitest vizsgálati eredmény esetén is vékonybél-szövettani vizsgálatot kell végezni. [A] (1–5) A coeliakia-specifikus autoantitest-vizsgálat pozitív eredménye esetén (pozitív endomysium- vagy transzglutamináz-autoantitest lelet) a coeliakia diagnózisának felállításához vékonybél-szövettani vizsgálatot kell végezni. [A] (2–4, 23)

2. ANAMNÉZIS

A családi anamnézisben rá kell kérdezni coeliakia, dermatitis herpetiformis (elsőfokú rokonok és távolabbi rokonság), autoimmun betegségek, diabetes mellitus, ismeretlen eredetű máj-, vese-, idegrendszeri betegség (első és másodfokú rokonok) előfordulására. Panaszok, tünetek, korábbi laboratóriumi/vizsgálati eredmények (vashiány, esetleges korábbi coeliakiaszerológiai vagy vékonybél-szövettani eredmények). Táplálási adatok, gluténbevezetés ideje, jelenlegi étrend, korábbi diéta korlátozzák-e vagy korlátozták-e a múltban a glutén fogyasztását? Összefüggést mutatnak-e a tünetek tejcukortartalmú ételek fogyasztásával? Szomatikus fejlődési adatok, súly- és hosszfejlődési görbe felvétele.

3. FIZIKÁLIS VIZSGÁLAT

Részletes fizikális vizsgálat, melynek keretében meg kell mérni a beteg súlyát és testmagasságát, valamint értékelni kell a serdülés stádiumát.

4. KÖTELEZŐ (MINIMÁLISAN ELVÉGZENDŐ) DIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK

Csupán klinikai tünetek vagy genetikai rizikó (HLA-DQ2- vagy DQ8-hordozás) alapján kezelést kezdeni, gluténmentes diétát bevezetni nem szabad. [A] (3, 4, 13, 25, 26)

4.1. Laboratóriumi vizsgálatok

Felszívódási zavarra utaló vérkémiail eltérések (alacsony hemoglobin, vas, kalcium, fehérje, albumin, koleszterin, protrombin, vércukor) a coeliakia gyanúját erősítik. Malabszorpció igazolása a diagnózis felállításához nem szükséges, ezért ún. felszívódási tesztek, terhelési próbák alkalmazása szükségtelen. [A] (24) A laboratóriumi vizsgálatok között elsőrendűek és a betegség gyanúja esetén elsőként alkalmazandók a coeliakiaspecifikus szerológiai vizsgálatok. [A] (3, 4)

- IgA (IgG) endomysium elleni antitest vizsgálata, mely transzglutamináz-specifikus antitesteket mutat ki a beteg savójából immunfluoreszcens módszerrel, transzglutaminázban gazdag szövetekből készült metszetekhez való kötődésük alapján. Hasonló a reticulín- és a jejunális ellenanyag-kimutatás, csak az alkalmazott szövetek mások. Szenzitivitás: 95–99%, specificitás: 98–100%. [I] (2, 5)



- IgA (IgG) transzglutamináz-autoantitest mérése savóból vagy plazmából ELISA-módszerrel, tisztított vagy rekombináns antigén alkalmazásával.
Szenzitivitás: 98–100%, specificitás humán antigén esetén: 95–99%. [I] (2, 5)
- IgA (IgG) transzglutamináz-autoantitest kimutatása gyorseszteszt segítségével teljes vércseppből, a beteg vérmintájában lévő, saját vörösvérsejtekből felszabadított transzglutaminázhoz való kötődés alapján.
Szenzitivitás: 97%, specificitás: 94–97%. [II] (26, 27)

A három vizsgálat megfelelő technikai feltételek esetén egyenértékű. [I] (3, 5) Az IgA-vizsgálatok értékeléséhez meg kell határozni a szérum IgA-szintjét. Ismert IgA-hiány esetén IgG antitest kimutatást kell kérni. [A] (3)

Az endomysium-antitest vizsgálat csak nagy centrumokban megbízható, mert a reakció megítélése szubjektív. A transzglutamináz ELISA-vizsgálatok eredményét a különféle gyári kitekben lévő transzglutamináz-antigén minősége befolyásolja, a specificitás jelentősen alacsonyabb is lehet. (28) A gyorseszteszt csak teljes vérből működik, savó használata esetén álnegatív eredményt ad.

A diagnózis alátámasztásához lehetőleg endomysium típusú transzglutamináz-antitest kimutatására kell törekedni, mert az csak a coeliakia-specifikus transzglutamináz-antitesteket mutatja ki, melyek a transzglutamináz extracelluláris konformációjához kötődnek. (29)

Gliadinantitest vizsgálat nem javasolható, mert a betegek jelentős hányadát nem mutatja ki, és a pozitív eredmények nem specifikusak. (3, 4)

Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket

Előzetes vaskezelés, multivitaminok, Béres-csepp szedése befolyásolhatja a vasanyagcserét és a hiánytünetek regisztrálhatóságát.

Immunszuppresszív vagy immunmoduláns szerek (szteroid, cyclosporin, ciklofoszfamid, azathioprin, tacrolimus, metotrexát) szedése, tumor-kemoterápia, dapsonkezelés álnegatív szerológiai és szövettani eredményeket okozhat. [IV]

Betegségek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket

Szelektív IgA-hiányban szenvedőknél IgA osztályú coeliakia-antitestek nem mutathatók ki, helyettük az IgG osztályú coeliakia-antitestek (IgG transzglutamináz-ellenanyag, IgG endomysium-ellenanyag, IgG reticulín-ellenanyag, IgG gliadin-ellenanyag) pozitivitása észlelhető. [I] (2, 3, 30)

Fehérjevesztő enteropathia vagy más okból (pl. plazmaferézis) kialakult endogén immunglobulinhiány esetén a szerológiai vizsgálatok eredménye álnegatív lehet. [IV]

Gluténfogyasztás hiányában (gluténmentes étkezés mellett vagy után) a szerológiai vizsgálatok és a szövettani vizsgálat negatív eredményt adhatnak, de ez coeliakia fennállását nem zárja ki. [I] (2–5)

4.2. Képpalkotó vizsgálatok

Amennyiben a vékonybél-biopsziás vizsgálatot Watson- vagy Crosby-kapszulával végzik, a műszer helyzetét röntgenátvilágítással kell ellenőrizni. [B]

A rutin röntgen-, ultrahang-, CT-vizsgálatok a coeliakia diagnózisának felállítására nem alkalmasak, a diagnózishoz nem szükségesek. Differenciáldiagnosztikai probléma esetén más betegségek, illetve szövődmények keresésére alkalmazhatók.

Elmaradt szomatikus fejlettség esetén a csontkor meghatározása csukló (könyök)-röntgenfelvétellel indokolt lehet.

4.3. Szövetteni vizsgálat

A duodénumból vagy jejunumból vett szövetminta vizsgálata jelenleg egyértelműen szükséges a coeliakia diagnózisának felállításához. [I] (3–4, 23–24) A vizsgálatra endoszkóppal vagy kapszulával vett minta egyaránt alkalmas, ha a feldolgozás során megfelelően orientálják. [I] (3)
Vizsgálandó:

- a minta megfelelő orientáltsága;
- a boholy/crypta arány, a crypta hyperplasia jelenléte;
- a felszíni hám állapota, intraepithelialis lymphocytaszám;
- az immunsejtes beszűrődés.

A szövetteni vizsgálati eredmény felhasználásában gyakran problémát jelent a minta károsodottsága, a rossz orientáció, az enyhe, nem specifikus eltérések túlértékelése. [III] (3)
A szövetteni leletnek tartalmaznia kell a boholy/crypta arány konkrét értékét. [C]

Dermatitis herpetiformis gyanúja esetén bőrből vett szövetminta immunfluoreszcens vizsgálata is szükséges a diagnózis felállításához. [A] (2–3) A rutin szövetteni vizsgálat önmagában elégtelen.
Vizsgálandó:

- granularis IgA-csapadék jelenléte a dermalis papillákban.

A COELIAKIA DEFINITÍV DIAGNÓZISA ÁLLÍTHATÓ FEL AZ ALÁBBI ESETEK BEN

A) A következő két feltétel teljesülése esetén:

- a vékonybél szövetteni vizsgálata kórjelző boholyatrófiát igazol (boholy/crypta arány <2); és
- a vérben vagy a szövetekben transzglutamináz-antitestek mutathatók ki. [A] (2–4)

A diagnózist támogatja, ha a klinikai tünetek és kóros eltérések gluténmentes diétára javulnak, a coeliakia diagnózisa azonban a fenti feltételek együttes fennállása esetén diétás compliance hiányában is felállítható. (4)

B) Dermatitis herpetiformis fennállását a típusos IgA-csapadék kimutatásával, bőr immunfluoreszcens vizsgálatával igazolták (akkor is, ha vékonybél- vagy szerológiai vizsgálat nem történt, vagy lelete nem volt kóros). [A] (2, 3)

C) Szerológiai vizsgálati adat nincs, de a súlyos boholyatrófia fennállását, és annak gluténdependens voltát egyértelmű szövetteni vizsgálatok és a kórlefolyás igazolják. [A] (4, 23, 24)

Ilyen az ESPGAN (European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition) 1969-es kritériumai szerint három vékonybél-biopsziával igazolt diagnózis [A] (24):

- gluténfogyasztás mellett súlyos boholyatrófia;
- a vékonybél szöveti szerkezetének normalizálódása gluténmentes diétán;
- boholykárosodás ismételt kialakulása a glutén újabb fogyasztása esetén;

valamint a módosított, 1990-es ESPGAN-kritériumokat kimerítő, 2 évesnél idősebb életkorban, súlyos boholyatrófia és egyértelmű klinikai javulás alapján felállított diagnózis, ha egyéb kóros tényezők nem merültek fel. [A] (23)



Coeliakia típusú gluténérzékenység valószínűsíthető, ha az alábbiak közül legalább három teljesül [B] (31, 32):

- gluténmegvonásra javuló klinikai tünetek;
- endomysium- vagy transzglutamináz-antitest pozitivitás;
- HLA-DQ2 vagy DQ8 jelenléte;
- emelkedett intraepithelialis lymphocytaszámmal jellemezhető gyulladás a vékonybélben, különösen, ha a gamma-delta T-sejtek száma is emelkedett.

Ez a kórállapot jelenleg nem nevezhető egyértelműen coeliakiának, amíg nemzetközi konszenzus nem születik a betegség definíciójának kiterjesztéséről. Az ajánlott megnevezés: genetikailag determinált gluténintolerancia („genetic gluten-intolerance”).

A coeliakia jelenlegi diagnosztikus kritériumainak megváltoztatása küszöbönáll, mert nyilvánvalóvá vált, hogy coeliakiára jellemző immunfolyamatok a vékonybél súlyos boholyatrófiája nélkül is fennállhatnak. Ennek megfelelően a szövettani vizsgálat meghatározó szerepe csökkent, a szeropozitivitás bizonyító ereje viszont nőtt. [I] (3) A transzglutamináz-antitest pozitivitása megbízhatóbb jele a kórfolyamatnak, mint a szövettani eredmény. [II] (3, 31, 33)

Egyelőre azonban nincs kellő bizonyíték arra, hogy a szeropozitivitás mindig coeliakia következménye, vagy hogy transzglutamináz-antitestek jelenléte esetén a későbbiekben törvényszerűen betegség alakulna ki.

Nehezíti a szerológiai vizsgálatok diagnosztikus kritériumként való elfogadását, hogy a transzglutamináz-antitestek diéta mellett eltűnnek, és a másutt végzett szerológiai vizsgálatok eredményét utólag nem lehet ellenőrizni.

A coeliakia diagnózisának felállítása különös körültekintést igényel, mert életre szóló kezelési indikációt jelent, és az orvostudomány ma nem rendelkezik olyan vizsgálati eljárással, mely a kezelt állapotban egyértelműen bizonyítani tudná a coeliakia fennállását. [I] (4)

5. KIEGÉSZÍTŐ DIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK

- HLA-DQ-tipizálás szükséges, ha a szerológiai vizsgálatok és a vékonybél szövettani vizsgálata alapján a coeliakia diagnózisát nem lehetett bizonyítani vagy kizárni. [A] (2–5) Ajánlott a HLA-DQ-meghatározás a múltban, szerológiai vizsgálat nélkül diagnosztizált esetekben. A DQ2 vagy DQ8 jelenléte alátámasztja a coeliakia diagnózisát. Amennyiben sem DQ2, sem DQ8 allélje nincs a betegnek, coeliakia fennállása nem valószínű, [II] (2–5) vagy a minták azonosításában, illetve feldolgozásában technikai hibára kell gyanakodni. Nem bizonyított, hogy coeliakia olyan személyeknél valóban előfordul, akik a DQ2 vagy DQ8 egyik láncát sem hordozzák; a közölt ilyen esetek egyikében sem verifikálták a diagnózist többszörös gluténexpozícióval (gluténterheléssel). [IV]

Ajánlott továbbá a DQ meghatározása a betegség rizikójának felmérésére azoknál a családtagoknál, akiknél kellő idejű és mértékű gluténfogyasztás hiányában a szerológiai vizsgálatok alapján nem lehet véleményt adni (pl. 3 évesnél fiatalabb gyermekek). [B] (5) A DQ2- vagy DQ8-hordozás önmagában nem igazolja a coeliakia fennállását (13, 16, 32) és nem jelent kezelési indikációt, de további követést tesz indokolttá.

- Transzglutaminázhoz kötődött autoantitestek jelenlétének vizsgálata a vékonybélben vagy más érintett szervben immunhisztokémiai és molekuláris biológiai módszerekkel, ha a vékonybél-szövetteni vizsgálat nem mutat coeliakiára jellemző boholyatrófiát, vagy van ugyan boholyatrófia, de a vérben a coeliakia-antitestek negatívak. [B] (15, 33) Csak fagyasztott szövetmintákból végezhető.
- Deamidált szintetikus gliadin peptid elleni antitestek vizsgálata vérből ELISA-módszerrel. A vizsgálat a transzglutamináz által átalakított glutén elleni antitesteket mutatja ki, és a hagyományos gliadinellenanyag-vizsgálatnál specifikusabb. [C] (34) Gyakran akkor is pozitív, ha a vérből transzglutamináz-antitestek nem vagy bizonytalanul mutathatók ki, így ilyen esetekben van jelentősége.
- In vitro gluténprovokáció hatásának vizsgálata vékonybél-szövetminták tenyésztésével glutén jelenlétében. [B] (2)
- In vivo gluténprovokációs időszak (gluténterhelés) alkalmazása gluténmentes diétát követően, kétséges diagnózis esetén. [A] (23–24) A glutén hatását szerológiai és szövettani vizsgálattal kell elbírálni. [A] (24) Klinikai tünetek jelentkezése önmagában nem igazolja, hiányuk nem zárja ki a coeliakia fennállását. [I] (24) Az eljárásból csak kellő időtartamú gluténbevitel esetén vonható le következtetés, az akut reakció nem jellemző. [I] (4, 24)
- Az intestinalis lymphocyták felszíni markereinek vizsgálata immunhisztokémiai módszerekkel. A gamma-delta T-sejt-receptort hordozó lymphocyták emelkedett száma segítheti a diagnózis alátámasztását, ha nincs boholyatrófia vagy a beteg már megelőzőleg diétát kezdett. A gamma-delta T-lymphocyták emelkedése azonban tehéntejfehérje-enteropathiában is előfordul. További lymphocytamarkerek flow-citometriás vizsgálata, képalkotó vizsgálatok (CT, MR, szelektív enterográfia) refrakter sprue, lymphoma gyanúja esetén indokoltak. [III] (2, 4)

A vezeték nélküli endoszkópos kapszula (PillCam) által rögzített vékonybélkép kimutathatja a súlyos boholyatrófiát, és felvilágosítást adhat arról, hogy milyen hosszú bélszakasz érintett. Kimutathat továbbá fekélyeket a vékonybélben kezelésre rosszul reagáló esetekben. (35) Kellő felbontású endoszkópokkal, natív, immerziós, nagyító vagy kromoendoszkópos technikával a vékonybélbolyhok, illetve a coeliakiára jellemző ellapult vékonybélfelszín kimutatható. (36) Endomikroszkópos eljárással a vékonybél coeliakiára jellemző boholyszerkezeti átalakulása (boholyatrófia, megnyúlt cryptaszerkezet) in vivo láthatóvá tehető. [IV] A vékonybél-biopszia és szövettani vizsgálat birtokában vagy annak lehetőségekor az endoszkópos boholyábrázolási technikák önálló vagy újabb vizsgálat formájában való kiegészítő alkalmazása nem indokolt. (4)

6. DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKA

Ha a coeliakiára jellemző boholyatrófia és transzglutamináz elleni immunreakció bizonyítható, a coeliakia más betegségek mellett is biztonsággal megállapítható.

Amennyiben transzglutamináz vagy endomysium elleni antitestek nem mutathatók ki, a vékonybélben észlelt boholyatrófiát el kell különíteni a Crohn-betegségtől, trópusi és kollagén sprue-tól, agammaglobulinaemiától, Whipple-kórtól és 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél tehéntejfehérje (vagy ritkán más élelmiszer) okozta nutritív allergiás enteropathiától. (2, 3, 23)

III. KEZELÉS

Akár vannak, akár nincsenek klinikai tünetek, coeliakia által okozott súlyos boholyatrófia bizonyított fennállása esetén kezelés indokolt gluténmentes diétával. [A] (3–4) Ez az állapot ugyanis nagy kockázatot jelent későbbi manifeszt betegség, autoimmun és malignus szövődmények kialakulására. [I] (2, 37)

Amennyiben a coeliakiára jellemző autoimmun reakció (transzglutamináz-antitest) kimutatható, de a vékonybélbolyhok megtartottak, kezelés javasolt, ha vannak emésztőszervi tünetek [B] (31, 33), vagy van coeliakiának tulajdonítható egyéb szervi manifesztáció – dermatitis herpetiformis [A] (3), ataxia [A] (15), osteoporosis [B] (3), májbetegség, diabetes mellitus vagy más autoimmun betegség [C]. Ha nincs klinikai tünet, a beteg követése javasolt és a diagnosztikus vizsgálatok megismétlése állapotromlás esetén. [C] További, kontrollált és randomizált tanulmányokra van szükség az ilyen személyek hosszú távú rizikójának vizsgálatára, és a beteg preferenciája is figyelembe veendő.

III/1. NEM GYÓGYSZERES KEZELÉS

Diéta

A coeliakia hatásosan kezelhető teljesen gluténmentes diétával. A diétát tartósan folytatni kell, a beteg egész életében. [I] (2, 24)

Tiltott ételek: búza és származékai (liszt, búzadara, búzacsíra, korpa, durumbúza, tönkölybúza), rozs és származékai, árpa és származékai (maláta), sör, többkomponensű élelmiszerek közül azok, amelyek glutént tartalmaznak (konzervek, édességek, levesporok, instant kávé, praliné, egyes felvágottak).

Megengedett ételek: burgonya, rizs, kukorica, köles, hajdina, szója, bab, borsó, szezám, guar, szentjánoskenyérmag-liszt, gyümölcsök, zöldségek, húsok, halak, tojás, tejtermékek, zab (csak akkor, ha biztosan nem szennyezett más kalászos gabonákkal). Gyári készítmények közül a gluténmentes jelzéssel ellátottak, beleértve azokat is, melyek gluténmentes minőségű búzakeményítőt tartalmaznak. [I] (38)

Következményes laktóz- vagy szacharózemésztési zavar tünetei esetén a kezelés első időszakában, az állapot javulásáig, laktóz- vagy szacharózszegény étkezés indokolt lehet.

A kezelés mellett a beteg klinikai állapotának javulását, testsúlygyarapodását, növekedését ellenőrizni kell. Klinikai javulás a diéta elkezdése után 3–4 héttel várható. A diéta betartását és az állapot javulását az endomysium-, illetve transzglutamináz-antitestek vérszintjének csökkenése jelzi, [I] (1–5), amit a tartós negatívvá válásig monitorozni kell. [A] (3, 5, 26)

Betegoktatás

Fontos a beteg diétás oktatása és megfelelő segédanyagokkal, a fogyasztható élelmiszerek listájával való ellátása. [A] (3–4)

Életmódi tanácsokkal való ellátás, lisztérzékeny betegek egyesületébe irányítás.



III/2. GYÓGYSZERES KEZELÉS

Ajánlott gyógyszeres kezelés

A kimutatott hiányállapotok (vas-, vitamin-, kalcium-, fehérjehiány) pótlása indokolt. Refrakter sprue esetén szteroidkezelés ajánlott. (4)

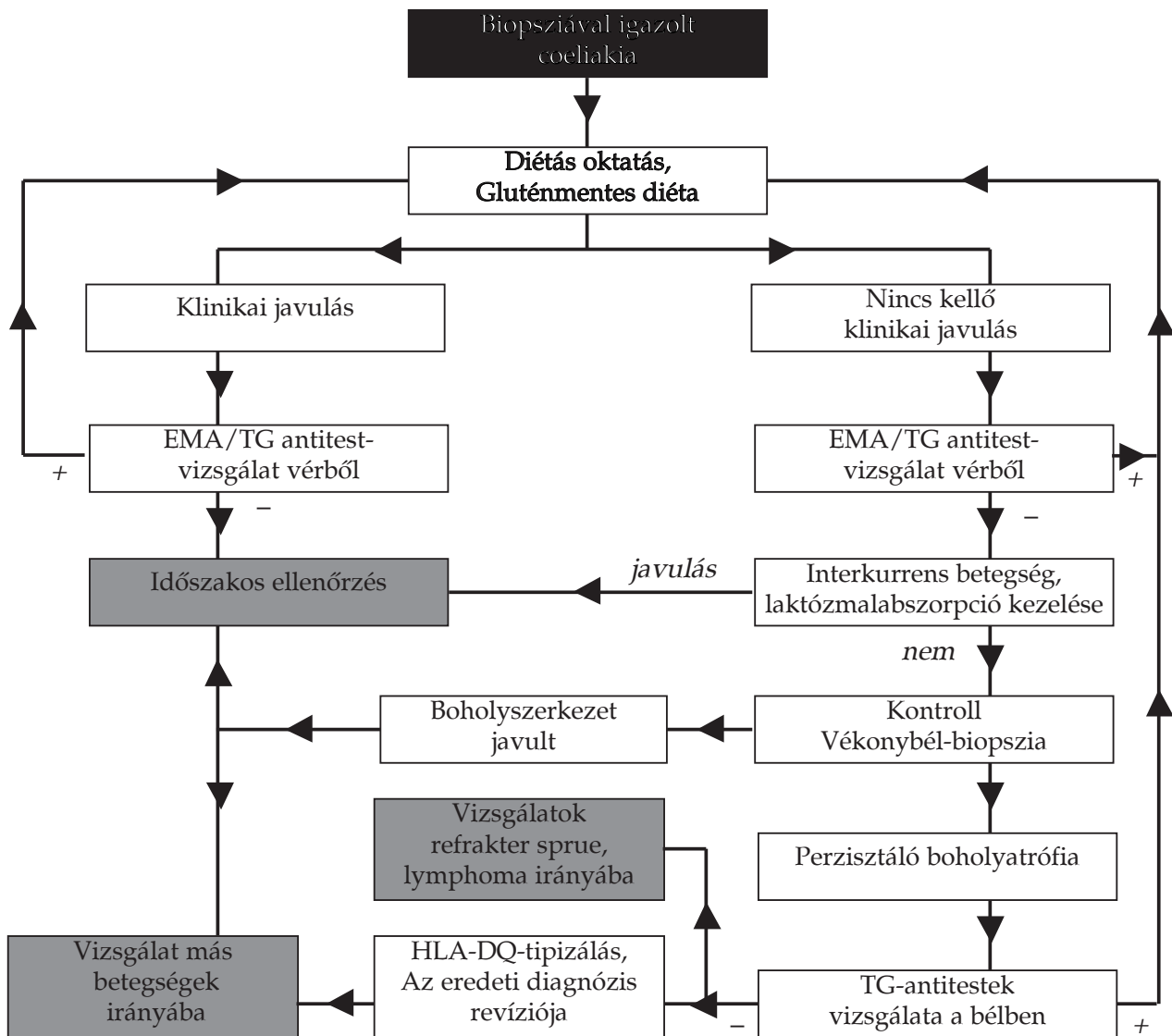
Kontraindikációk

A gyógyszeres kezelés nem pótolja a gluténmentes diéta betartásának szükségességét.

Kiegészítő/Alternatív gyógyszeres kezelés

A gluténmentes diétán kívül jelenleg nincs bizonyítottan hatásos alternatív kezelési lehetőség. (2-4)

TERÁPIÁS ALGORITMUSOK (2. ÁBRA)



2. ÁBRA A COELIAKIÁS BETEG GONDOZÁSA
(EMA: ENDOMYSIUM-ELLENANYAG, TG: TRANZGLUTAMINÁZ-ELLENANYAG)

Amennyiben a beteg állapota a gluténmentes diétára nem javul megfelelően, elsősorban diétahibát kell keresni. [A] (3, 26) A diéta betartásának objektív ellenőrzésére szerológiai vizsgálat indokolt; ha ez nem ad megfelelő információt, a vékonybél állapotának szövettani ellenőrzése javasolt. [A] (2, 3) Szövődmények keresésére hasi CT, szelektív enterográfia jön szóba.

Ha a beteg a gluténmentes diétára tünetmentes lesz, és a szérumban a coeliakia-antitestek negatívvá válnak, a vékonybél szerkezet javulásának dokumentálása kontroll szövettani vizsgálattal nem szükséges. (4) Javasolt azonban a diéta melletti kontroll szövettani vizsgálatot elvégezni, ha fennmarad olyan klinikai probléma (pl. nem megfelelő ütemű növekedés), melyről el kell dönteni, hogy fenntartásában a vékonybélbolyhok károsodása még szerepet játszhat-e. [C]

III/3. MŰTÉT

Egyes szövődmények (lymphoma) műtétet igényelhetnek.

III/4. EGYÉB TERÁPIA

Fontos a betegek megfelelő pszichés vezetése, a diétával kapcsolatos életmód-változtatások elfogadtatása, szociális beilleszkedésük elősegítése.

III/5. AZ ELLÁTÁS MEGFELELŐSÉGÉNEK INDIKÁTORAI

Szakmai munka eredményességének mutatói

Diagnosztikus folyamat: Adott időszak alatt végzett szerológiai vizsgálatok száma, a pozitív szerológiai vizsgálatok és az elvégzett szövettani vizsgálatok aránya, a pozitív szerológiai vizsgálatok és a definitív diagnózisok aránya. (2. ábra)

A coeliakia-antitestek kimutatásáról diagnosztikus leleteket kiadó laboratóriumoknak részt kell venniük nemzetközi vagy országos quality kontrollhálózat által végzett folyamatos ellenőrzésben.

Kezelés: a diagnosztizált betegek közül rendszeres ellenőrzésen megjelentek aránya, a diéta mellett negatívvá vált szerológiai lelettel rendelkezők aránya (jó compliance aránya).

IV. REHABILITÁCIÓ

A súlyosan leromlott testi állapotban diagnosztizált betegek rehabilitációt igényelnek.

V. GONDOZÁS

1. RENDSZERES ELLENŐRZÉS

A betegek panaszmentesség esetén is időszakos ellenőrzést igényelnek. A diéta betartását endomysium- vagy transzglutamináz-autoantitest vizsgálatával legalább évente-kétévente ellenőrizni kell. [B] Tartósan pozitív szerológiai eredmény gluténbevitelt igazol. [I] (2, 5) Ilyen esetekben a diéta megbeszélése és gyakoribb szerológiai kontroll indokolt. [A] (2, 3, 26)

A gondozás része a családtervezési tanácsadás és a családtagok vizsgálata: klinikai és szerológiai vizsgálat minden első fokú rokonnál és a tüneteket mutató távolabbi rokonoknál. [A] (3, 13) (A családtagok szerológiai szűrését csak megfelelő gluténfogyasztás esetén lehet értékelni. A kisgyermek 3 és 6 éves korban újra vizsgálandó, ha korábban eredményük negatív volt és hordozzák a DQ2 vagy DQ8 markert.)

Panaszok esetén a panasz jellegének megfelelő kiegészítő vizsgálatok, egyéb betegség keresése, a szerológia ellenőrzése javasolt. Ha a panaszok oka egyéb módon nem állapítható meg, a vékonybél állapotának megítélésére vékonybél-szöveti vizsgálat indokolt.

2. MEGELŐZÉS

Primer prevenció (eltekintve attól a lehetőségtől, hogy valaki soha életében nem kap glutént) jelenleg nem ismeretes. Csak az aktív betegség ismerhető fel. A szerológiai vizsgálatokkal azonban a betegség a tünetek megjelenése előtt kimutatható. [I] (8, 9, 13, 32, 37)

A rizikócsoportokban (családtagok, Down-kór, 1-es típusú diabetes mellitus, máj- és pajzsmirigybetegség, autoimmun betegségek stb.) ajánlott a betegség keresése szerológiai vizsgálatokkal. [B] (3)

3. LEHETSÉGES SZÖVŐDMÉNYEK

Az időben elkezdett gluténmentes diéta megelőzi a szövődmények kialakulását. [I] (5) Késői felismerés vagy rosszul tartott diéta következtében súlyos testi leromlás, alacsony termet, osteoporosis, csonttörések, malignus tumorok (elsősorban vékonybéllymphoma, ritkábban emésztőszervi karcinómák) alakulhatnak ki. (1–2, 5)

Refrakter sprue: gluténmentes diétára már nem reagáló felszívódási zavar és boholyatrófia, mely kezdettől észlelhető lehet, vagy kialakulhat korábbi jó diétás válasz után. A lymphocyták T-sejt-receptorának oligoclonalis átrendeződése okozza, mely manifeszt lymphomába mehet át. Jellemző a vékonybélben a CD3-, CD4-, CD8- felszínű, de intracitoplazmatikusan CD3+ sejtek felszaporodása.

3.1. Szövődmények kezelése

Amennyiben a kialakult károsodás nem irreverzibilis, gluténmentes diéta mellett javulás lehetséges. A tumorok az érvényes protokolloknak megfelelő kezelést igényelnek, de prognózisuk rossz. A refrakter sprue javulhat szteroidkezelés, immunszuppresszív vagy immunmodulátor kezelés mellett. [IV]

4. KEZELÉS VÁRHATÓ IDŐTARTAMA / PROGNÓZIS

A gluténmentes diétára a betegnek egész életében szüksége van. [I] (1–5) A diéta pontos betartása esetén a prognózis kiváló, kivéve, ha diabetes mellitus vagy más irreverzibilis szövődmények alakultak ki.

VI. IRODALOMJEGYZÉK

1. IRODALOM

1. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003 Aug 2;362(9381):383–91. Review.
2. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJ, De Rosa S, Maki M, Russell GJ, Troncone R. Celiac disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(Suppl 2):S78–88.
3. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG; 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;40:1–19.
4. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease 2004.
<http://consensus.nih.gov/2004/2004CeliacDisease118html.htm>
5. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, McNeil J, Moher D, Mack D, Patel D. Celiac Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 104. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290–02–0021.) AHRQ Publication No. 04-E029–2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2004.
6. Dicke WK, van de Kamer JH, Weijers HA. Celiac disease. *Adv Pediatr*. 1957;9:277–318.
7. Holm K, Maki M, Vuolteenaho N, Mustalahti K, Ashorn M, Ruuska T, Kaukinen K. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1463–72.
8. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163:286–92.
9. Carlsson A, Agardh D, Borulf S, Grodzinsky E, Axelsson I, Ivarsson SA. Prevalence of celiac disease: before and after a national change in feeding recommendations. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:553–8.
10. Ascher H, Holm K, Kristiansson B, Maki M. Different features of coeliac disease in two neighbouring countries. *Arch Dis Child*. 1993; 69:375–80.
11. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:914–21.
12. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev*. 2002;23:464–83. Review.
13. Maki M, Holm K, Lipsanen V, Hallstrom O, Viander M, Collin P, Savilahti E, Koskimies S. Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with coeliac disease. *Lancet*. 1991;338:1350–3.
14. Hervonen K, Karell K, Holopainen P, Collin P, Partanen J, Reunala T. Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. *J Invest Dermatol*. 2000;115:990–3.
15. Hadjivassiliou M, Maki M, Sanders DS, Williamson CA, Grunewald RA, Woodroffe NM, Korponay-Szabo IR. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology*. 2006;66:373–7.
16. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003;290:1721–8.
17. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:454–63.
18. Hadjiselimovic F, Geneto R, Dahlbom I. Increased gliadin and tTG accumulation in placentas of women with active coeliac disease is linked to higher incidence of intrauterine growth retarded newborns. Abstracts of the 39th Annual Meeting of ESGPHAN, Dresden, SY2–02, page 13. www.esgphan2006.org
19. Babron MC, Nilsson S, Adamovic S, Naluai AT, Wahlstrom J, Ascher H, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J, Greco L, Clerget-Darpoux F; European Genetics Cluster on Coeliac Disease. Meta and pooled analysis of European coeliac disease data. *Eur J Hum Genet*. 2003;11:828–34.
20. Metzger MH, Heier M, Maki M, Bravi E, Schneider A, Lowel H, Illig T, Schuppan D, Wichmann HE. Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: The KORA/MONICA Augsburg Cohort Study 1989–1998. *Eur J Epidemiol*. 2006 Apr 29; [Epub ahead of print]
21. Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Czinner A, Goracz G, Vamos A, Szabo T. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28:26–30.
22. Sandhu BK, Noottigattu VKT. 90% of coeliac disease may be being missed. Abstracts of the 39th Annual Meeting of ESGPHAN, Dresden, G1-01, page 9 www.esgphan2006.org
23. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Schmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:909–11.
24. Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand*. 1970;59:461–3.
25. Paerregaard A, Vilien M, Krasilnikoff PA, Gudmand-Hoyer E. Supposed coeliac disease during childhood and its presentation 14–38 years later. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23:65–70.



26. Korponay-Szabo IR, Raivio T, Laurila K, Opre J, Kiraly R, Kovacs JB, Kaukinen K, Fesus L, Maki M. Coeliac disease case finding and diet monitoring by point-of-care testing. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:729–37.
27. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, Laurila K, Collin P, Kovacs JB, Maki M, Korponay-Szabo IR. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:147–54.
28. Lock RJ, Stevens S, Pitcher MC, Unsworth DJ. Is immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibody a reliable serological marker of coeliac disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:467–70.
29. Korponay-Szabó IR, Laurila K, Szondy Z, et al. Missing endomysial and reticulin binding of coeliac antibodies in transglutaminase 2 knockout tissues. *Gut* 2003;52:199–204.
30. Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, Kovacs JB, Maki M, Hansson T. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut.* 2003;52:1567–71.
31. Kaukinen K, Peraaho M, Collin P, Partanen J, Woolley N, Kaartinen T, Nuutinen T, Halttunen T, Maki M, Korponay-Szabo I. Small-bowel mucosal transglutaminase 2-specific IgA deposits in coeliac disease without villous atrophy: a prospective and randomized clinical study. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:564–72.
32. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, Erlich H, Bugawan TI T, Sokol RJ, Taki I, Norris JM, Rewers M. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr.* 2003;143:308–14.
33. Kaukinen K, Maki M, Partanen J, Sievanen H, Collin P. Celiac disease without villous atrophy: revision of criteria called for. *Dig Dis Sci.* 2001;46:879–87.
34. Schwertz E, Kahlenberg F, Sack U, Richter T, Stern M, Conrad K, Zimmer KP, Mothes T. Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease. *Clin Chem.* 2004;50:2370–5.
35. Delvaux M, Gerard G. Capsule endoscopy in 2005: facts and perspectives. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20:23–39. Review.
36. Cammarota G, Cesaro P, Martino A, Zuccala G, Cianci R, Nista E, Larocca LM, Vecchio FM, Gasbarrini A, Gasbarrini G. High accuracy and cost-effectiveness of a biopsy-avoiding endoscopic approach in diagnosing coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:61–9.
37. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Hopfl P, Knip M. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med.* 2003;348:2517–24.
38. Peraaho M, Kaukinen K, Paasikivi K, Sievanen H, Lohiniemi S, Maki M, Collin P. Wheat-starch-based gluten-free products in the treatment of newly detected coeliac disease: prospective and randomized study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:587–94.

2. KAPCSOLÓDÓ INTERNETES OLDALAK

<http://consensus.nih.gov/2004/2004CeliacDisease118html.htm>

