

Celiakie v rodině

MUDr. Eva Karásková, Ph.D., MUDr. Maria Velgáňová-Véghová, MUDr. Miloš Geryk

Dětská klinika, LF UP a FN v Olomouci

Celiakie je celoživotní, imunitně zprostředkované, zánětlivé onemocnění tenkého střeva, navozeno konzumací lepku u geneticky predisponovaných jedinců a charakterizováno vznikem malabsorpčního syndromu. Autoři prezentují kazuistiku tří sourozenců, u kterých byla diagnostikována celiakie. Diskutována je pozitivní rodinná anamnéza a genetická dispozice k celiakii jako jeden z nejsilnějších rizikových faktorů rozvoje onemocnění.

Klíčová slova: celiakie, rodinná anamnéza, genetická dispozice.

Celiac disease in a family

Celiac disease is a lifelong, immune-mediated, inflammatory disease of the small intestine, induced by gluten consumption in genetically predisposed individuals, characterized by the development of malabsorption syndrome. The authors present a case report of three siblings diagnosed with celiac disease. A positive family history and genetic predisposition to celiac disease as one of the strongest risk factors for disease development are discussed.

Key words: celiac disease, family history, genetic predisposition.

Úvod

Celiakie (glutensenzitivní enteropatie) je celoživotní, systémové, imunitně zprostředkované, zánětlivé onemocnění. Celosvětově se celiakie vyskytuje přibližně u 1 % populace (1). Prevalence v Evropě je mezi 1 : 80–1 : 300 dětí (3–13 na 1 000 dětí) (2). Prevalence v České republice se předpokládá v rozmezí 1 : 200–1 : 250 (3).

Na vzniku onemocnění se podílí ingesce pšeničného glutenu nebo příbuzných proteinů žita a ječmene, což vede u geneticky predisponovaných jedinců k chronickému střevnímu zánětu s následným rozvojem malabsorpčního syndromu (4).

Genetickou predispozicí je míněna asociace celiakie s geny (DQA1*05, DQB1*02, DQA1*0301, DQB1*0302), které kódují HLA antigeny II. třídy DQ 2 a DQ 8 (4). Haplotyp HLA DQ 2 nalézáme u více než 95 % pacientů s celiakií. U zbylých celiaků je zjištěna pozitivní

ta DQ 8 (téměř 5 %). Je nezbytné připomenout, že tuto genetickou výbavu má také 35–40 % běžné populace (5). Podle zjištěné genetické dispozice není tedy možné stanovit diagnózu. Lze pouze vyjádřit zvýšené riziko vzniku celiakie v průběhu života daného jedince.

Mezi nejčastěji uváděné skupiny lidí se zvýšeným rizikem rozvoje celiakie patří prvostupňoví příbuzní pacienta s celiakií, pacienti s diabetem mellitem 1. typu, autoimunitní tyroiditidou a selektivním deficitem imunoglobulinu A. Dále je to Downův a Turnerův syndrom (2).

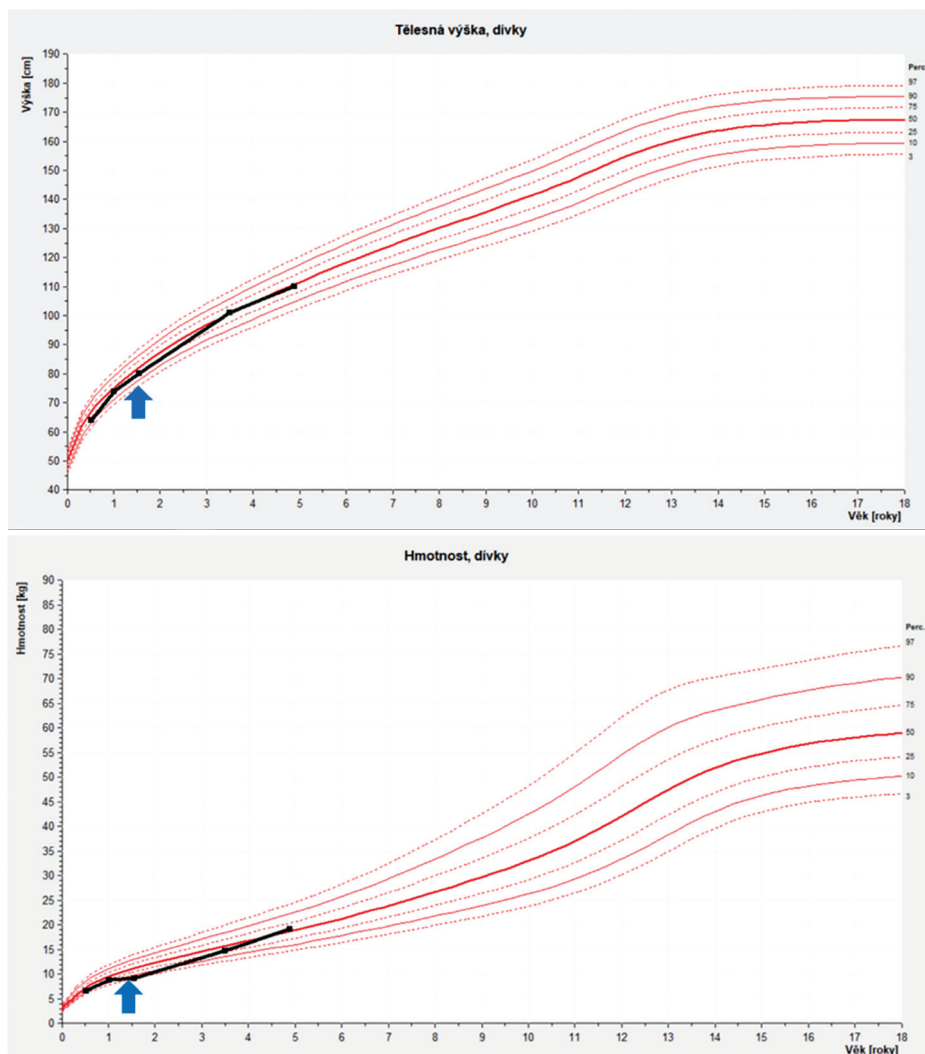
Kazuistika

Prezentujeme případ batolete s negativní rodinnou anamnézou. Celiakie se v rodině dosud nevyskytovala. Dívka je z 3. fyziologické gravidity. Kojená byla do 11 měsíců a lepek byl do stravy zaveden v měsíci šestém. V 18. měsících bylo patrné zhoršené pros-

pívání, řídkší, nefrekventní stolice. Po přijetí na naše pracoviště jsme viděli hypotrofičké, mrzuté batole, se vzdušným břichem a redukovaným podkožním tukem (hmotnost: 9,2 kg (3. percentil, -1,84 SD), výška 80 cm (25. percentil, -0,67 SD) (Obr. 1).

Laboratorně byla patrná sideropenická anémie s hemoglobinem 102 g/l (norma 115–135 g/l), hypalbuminémie 30,8 g/l (norma 38–54 g/l) a pozitivní protilátky proti tkáňové transglutamináze: Anti tTG IgA: > 200 U/ml (norma: 0–10 U/ml), Anti tTG IgG: 58 U/ml (norma: 0–10 U/ml) i endomysiu: EMA IgA: pozitivní (norma: negativní). Podle tehdejších platných doporučení (6) jsme pro stanovení definitivní diagnózy celiakie zvolili endoskopické vyšetření s nálezem tzv. „políčkování“ sliznice duodena, který může být asociovaný s celiakií (Obr. 2) a z histologických vzorků byl zjištěn malabsorpční syndrom stupně 3B podle Marshovy klasifikace, potvrzující

Obr. 1. Růstová a hmotnostní křivka pacientky



Modrá šipka ukazuje dobu diagnózy

Tab. 1. Přehled sérologických a genetických vyšetření u členů rodiny

	Serologie	Genetika
pacientka	Anti tTG IgA: > 200 U/ml Anti tTG IgG: 58 U/ml EMA IgA S: pozitivní	HLA DQ 2,2 pozitivní HLA DQ 2,5 pozitivní HLA DQ 8 negativní
bratr	Anti tTG IgA: > 200 U/ml Anti tTG IgG: 67 U/ml EMA IgA: pozitivní	HLA DQ 2,2 pozitivní HLA DQ 2,5 pozitivní HLA DQ 8 negativní
sestra	Anti tTG IgA: 183 U/ml Anti tTG IgG: 73 U/ml EMA IgA: pozitivní	HLA DQ 2,2 negativní HLA DQ 2,5 pozitivní HLA DQ 8 negativní
matka	vyšetřena u svého praktického lékaře: výsledek negativní	HLA DQ 2,2 negativní HLA DQ 2,5 pozitivní HLA DQ 8 negativní
otec	vyšetřen u svého praktického lékaře: výsledek negativní	nevyšetřen

Anti tTG IgA – protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA (norma: 0–10 U/ml), Anti tTG IgG – protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgG (norma: 0–10 U/ml), EMA IgA – protilátky proti endomysiu ve třídě IgA (norma: negativní)

diagnózu celiakie. Dodatečně byla prokázána genetická dispozice k celiakii HLA DQ 2,2 a HLA DQ 2,5 (Tab. 1). Klinický stav si vyžádal dočasné podání parenterální výživy a zahájena byla bezlepková dieta. Další vývoj

pacientky je příznivý, dobře roste a prospívá na váze (Obr. 1).

Po stanovení diagnózy celiakie u pacientky jsme doporučili vyšetření ostatních členů rodiny. Nikdo z nich neměl klinické symp-

Obr. 2. Endoskopický nálezn „políčkování“ sliznice duodena při celiakii



tomy onemocnění. Rodiče byli vyšetřeni u svých praktických lékařů, oba s negativním výsledkem. U osmileté sestry byla zjištěna pozitivita protilátek: Anti tTG IgA: 183 U/ml, Anti tTG IgG: 73 U/ml, EMA IgA: pozitivní a histologicky byla prokázána celiakie (Marsh 3 B/C). Jedenáctiletý bratr měl podobné výsledky: Anti tTG IgA: > 200 U/ml, Anti tTG IgG: 67 U/ml, EMA IgA: pozitivní a histologicky byl popsán stupeň 3C podle Marshe. U všech vyšetřených členů rodiny byla prokázána genetická dispozice k celiakii (HLA DQ 2,2 nebo 2,5) (Tab. 1).

Diskuze

U naší pacientky byla diagnóza celiakie stanovena v době, kdy podle platných doporučení bylo možné stanovit diagnózu buď na základě enterobiopsie nebo bez ní (6). Biopsie nebyla pro diagnózu nezbytná v případech současně splněných podmínek: jasně symptomatického pacienta, více než desetinásobného vzestupu titru protilátek Anti tTG IgA, současně pozitivita protilátek proti endomysiu, při vyloučení hypogamaglobulinemie ve třídě IgA a zjištění pozitivní genetické dispozice k celiakii (HLA typizace). U naší pacientky jsme zvolili provedení enterobiopsie mimo jiné také proto, že HLA typizace nebyla v době stanovení diagnózy k dispozici.

Podle aktuálně platných doporučení z roku 2020 je možná diagnóza celiakie bez biopsie za současného splnění tří kritérií: 1. více než desetinásobný vzestup protilátek Anti tTG IgA, 2. pozitivita protilátek proti endomysiu 3. vyloučení hypogamaglobulinemie ve třídě IgA. Přítomnost klinických symptomů celiakie ani HLA typizace již není k diagnostice paušálně vyžadována. Diagnózu stanoví dětský gastroenterolog (7).

INZERCE

Kazuistika popisuje rodinný výskyt celiakie u tří sourozenců. Pozitivní rodinná anamnéza a genetická dispozice k celiakii patří mezi nejsilnější rizikové faktory rozvoje onemocnění.

Literární zdroje uvádí rozdílný výskyt celiakie u prvostupňových příbuzných. V USA byl zjištěn výskyt familiárně vázané celiakie mezi 4,6–11,0 % (1, 8). Systematický přehled a metaanalýza z roku 2015, která zahrnuje více než 10 000 subjektů, uvádí prevalenci celiakie u 7,5 % prvostupňových příbuzných a u 2,3 % příbuzných druhého stupně (9). V souboru 322 dětských celiaků dispenzarizovaných na našem pracovišti jsme zjistili dalšího prvostupňového příbuzného s celiakií u 22,6 % (tzn. u 73) pacientů. Výskyt celiakie v rodině tedy v našem souboru významně převyšuje data uváděná v literatuře.

Možnosti prevence celiakie jsou omezené. U běžné, nerizikové populace nebyl prokázán ochranný vliv kojení ani doba zahájení stravy s lepem (5). Oba faktory byly studovány také u rizikových jedinců. V italské, multicentrické, randomizované, intervenční studii (n = 707) byl u dětí, které mají prvostupňového příbuzného s diagnózou celiakie, zjišťován vztah závislosti vzniku onemocnění podle věku, kdy bylo zahájeno podání lepku. Skupina A do-

stala lepek do stravy od 6. měsíce a skupina B od 12. měsíce věku. Ve 2 letech věku byl sice výskyt celiakie vyšší ve skupině A (12 % vs. 5 %, p = 0,01), ale v 5 letech věku byla prevalence bez rozdílu (16 % vs. 16%). Práce tedy neprokázala, že by oddálení expozice lepem u rizikových dětí vedlo ke snížení rizika vzniku onemocnění (10). Cílem multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, intervenční studie (n = 944) u rizikových dětí (opět měl jejich prvostupňový příbuzný celiakii) bylo zjistit, zda podání malého množství glutenu (100 mg/den) mezi 4.–6. měsícem věku, ještě během kojení, bude redukovat výskyt celiakie ve 3 letech. První skupina dětí dostávala 100 mg glutenu/den, druhá skupina placebo. Kumulativní incidence celiakie ve 3 letech věku byla v obou skupinách bez statisticky významného rozdílu (5,9 % vs. 4,5 %) (11). Z těchto dat plyne, že výše uvedená dietní opatření v raném věku nejsou efektivní jako prevence rozvoje celiakie.

V České republice v současné době není prováděn celoplošný screening celiakie. Je však doporučen cílený screening u rizikových jedinců. Týká se tří skupin populace. Jednak pacientů se symptomy budící podezření na celiakii (např. chronické průjemy, neprospívání, sideropenická

anémie refrakterní na léčbu železem atd.), dále těch, kteří trpí onemocněním s celiakií asociovaným (autoimunitní tyroiditida, diabetes mellitus 1. typu, Turnerův či Downův syndrom apod.). Třetí skupinu pak reprezentují prvostupňový příbuzní pacienta s celiakií (5). Na rozdíl od prvních dvou skupin lidí, kteří jsou nemocní, a tím pádem pod zvýšeným dohledem lékařů, může třetí skupina někdy zůstat nepovšimnuta. Navíc někteří z nich screeningové vyšetření podstoupit nechťejí z důvodů chybění klinických potíží nebo například, nedostatečného pochopení zvýšeného rizika celiakie a jejich možných důsledků.

Závěr

Riziko rozvoje celiakie u prvostupňových příbuzných pacienta s celiakií je výrazně vyšší než v běžné populaci. Nebylo však prokázáno, že by toto riziko snížilo správné načasování prvního podání lepku v kojeneckém věku nebo současné zahájení podávání stravy s lepem ještě během kojení. Selektivní screening tak zůstává zatím jedinou a relativně efektivní metodou k odhalení osob s nerozpoznaným onemocněním v rodinách celiaků.

Práce byla podpořena grantem MZ ČR RVO (FNOI, 00098892).

LITERATURA

1. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6(9): 983–987.
2. Hill ID. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in children. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-children> Updated: Jan 8, 2020.
3. Nevorál J, et al. Praktická pediatrická gastroenterologie, hepatologie a výživa. Praha: Mladá fronta, a. s., 2013: 680 s.
4. Karásková E. Celiakie. In: Zdražil J a kol. Moderní farmakoterapie autoimunitních chorob. Praha: Maxdorf, 2019: 317–321.

5. Frühauf P, Bronský J, Dědek P, et al. Celiakie – doporučený postup pro diagnostiku a terapii u dětí a dospívajících. *Čes-slov Pediatr* 2016; 71(3): 175–183.
6. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–160.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 141–156.
8. Fasano A, Bertl I, Gerarduzzi T, et al. 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(3): 286–292.
9. Singh P, Arora S, Lal S, et al. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(11): 1539–1548.
10. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014; 371(14): 1295–1303.
11. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014; 371(14): 1304–1315.