

# CHOROBA TRZEWNA. PATOGENEZA, DIAGNOSTYKA SEROLOGICZNA, NOWE METODY LECZENIA

## Celiac disease. Pathogenesis, serologic tests, novel therapies

**Elżbieta Jarocka-Cyrta**

*Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej,*

*Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*

*Kierownik Kliniki:*

*prof. zw. dr hab. n. med. Maciej Kaczmarski*

### Streszczenie

Choroba trzewna (celiakia; *celiac disease* – CD) jest przewlekłą autoimmunologiczną enteropatią, występującą u genetycznie predysponowanych osób pod wpływem białek glutenu zawartych w ziarnach zbóż. Obraz kliniczny choroby trzewnej jest bardzo zróżnicowany, dominują formy atypowe, w których często jedyną manifestacją są bóle brzucha, niedokrwistość, niski wzrost, osteoporoza, podwyższona aktywność transaminaz we krwi, schorzenia neurologiczne czy niepłodność. Opracowanie nowych i specyficznych testów serologicznych, udoskonalenie technik endoskopowych oraz zakrojone na szeroką skalę badania epidemiologiczne przyczyniły się do lepszego zrozumienia istoty choroby trzewnej. Dotychczas jedyną akceptowaną metodą leczenia jest dieta z całkowitym wyłączeniem glutenu. Prowadzone są intensywne badania nad alternatywnymi sposobami terapii.

### Abstract

Celiac disease (CD) is a chronic immune-mediated enteropathy, characterized by T-cell sensitization to gluten in genetically predisposed individuals. The disorder is common, with a population prevalence of around 1%. The spectrum of presentation ranges from asymptomatic disease detected incidentally to malabsorption, with complications that may include osteoporosis, iron deficiency, anemia, hypertransaminasemia, and infertility. Contemporary serologic testing has revolutionized the field of celiac disease. Dietary control represents the only accepted form of treatment but novel therapies are intensively investigated.

### Słowa kluczowe:

*gluten, HLA, limfocyty śród nabłonkowe, transglutaminaza tkankowa*

### Key words:

*gluten, HLA, intraepithelial lymphocytes, tissue transglutaminase*

Choroba trzewna (celiakia, CD) jest autoimmunologicznie uwarunkowaną przewlekłą zapalną chorobą jelita cienkiego, występującą u genetycznie predysponowanych osób pod wpływem białek glutenu, zawartych w ziarnach pszenicy, żyta i jęczmienia. Charakterystyczną cechą CD jest zanik kosmków jelitowych, któremu towarzyszy wzrost liczby limfocytów śród nabłonkowych (*intraepithelial lymphocytes* – IEL) i przerost krypt. Opracowanie nowych i specyficznych testów serologicznych, udoskonalenie technik endoskopowych oraz zakrojone na szeroką skalę badania epidemiologiczne przyczyniły się do lepszego zrozumienia istoty choroby

trzewnej. Poznano szerokie spektrum objawów klinicznych, zróżnicowanie zmian histologicznych oraz leżące u podłoża zaburzenia immunologiczne i predyspozycje genetyczne.

Częstość występowania CD w krajach Europy Zachodniej i Ameryce Północnej wynosi 1:100-200 mieszkańców. Schorzenie zazwyczaj rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, ale może rozwinąć się w każdym wieku [1]. Obraz choroby trzewnej jest bardzo zróżnicowany. Obecnie rzadko spotyka się zespół złego wchłaniania, uważany przez lata za jedyną manifestację CD. Dominują formy atypowe, w których jedynym objawem są bóle brzucha, niedokrwistość, niski

wzrost, osteoporoza czy podwyższona aktywność transaminaz [1]. Częstość występowania choroby trzewnej u pacjentów z hipertransaminazemią jest czterokrotnie wyższa w porównaniu z ryzykiem populacyjnym i wynosi 3,6-4,1. U pacjentów ze świeżo rozpoznaną CD podwyższoną aktywność transaminaz stwierdzono w 20% przypadków [2]. U dorosłych z CD biegunka występuje u 20%, zaparcia u 15%. Większość pacjentów w chwili rozpoznania ma prawidłową masę ciała, 5% prezentuje niedobory masy ciała, ponad 10% jest otyłych! [3].

Na podstawie obserwacji klinicznych i badań epidemiologicznych wprowadzono również pojęcie „stan przedceliakalny” (*precoeliac*), obejmujący postać potencjalną i latentną choroby trzewnej oraz nadwrażliwość na gluten. Paradoksalnie, wraz z lepszym poznaniem choroby trzewnej postawienie diagnozy stało się bardziej skomplikowane.

W klasycznej postaci choroby objawom klinicznym towarzyszą zmiany zanikowe błony śluzowej jelita cienkiego oraz dodatnie wyniki badań serologicznych w kierunku choroby trzewnej. Obserwacje wykazują, że bóle brzucha, biegunka, utrata masy ciała czy osteoporoza mogą być obecne również przed wystąpieniem zmian zanikowych kosmków. Formę schorzenia, w której stwierdza się dodatnie wyniki badań serologicznych (przeciwciała przeciw endomysium mięśni gładkich – EMA; przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej – tTGA), prawidłowy obraz błony śluzowej jelita (względnie wzrost liczby limfocytów śród nabłonkowych) nazwano potencjalną chorobą trzewną. Zastosowanie diety bezglutenowej prowadzi u tych pacjentów do ustąpienia objawów. Potencjalną chorobę trzewną często rozpoznaje się u osób z grupy podwyższonego ryzyka, u których nie występują dolegliwości kliniczne.

O latentnej chorobie mówimy w przypadku, kiedy u pacjenta z rozpoznaną chorobą trzewną po ponownym wprowadzeniu glutenu do diety utrzymuje się prawidłowy obraz błony śluzowej jelita.

Nadwrażliwością na gluten określaną jest stan, w którym nie stwierdza się serologicznych i histologicznych wykładników choroby trzewnej, natomiast zastosowanie diety bezglutenowej skutkuje ustąpieniem dolegliwości klinicznych. Niektórzy autorzy klasyfikują nadwrażliwość na gluten jako wstępną łagodną postać choroby trzewnej, inni uważają, że jest to odrębne schorzenie związane ze spożyciem glutenu, o niewyjaśnionym dotychczas patomechanizmie i bardzo bogatej symptomatologii klinicznej [4].

## PATOGENEZA CHOROBY TRZEWNEJ

O wystąpieniu choroby trzewnej decyduje wzajemne oddziaływanie czynników środowiskowych i genetycznych.

### Gluten

Najważniejszym czynnikiem środowiskowym jest gluten. Już w 1953 r. Dicke powiązał spożywanie produktów zawierających pszenicę z wystąpieniem zespołu złego wchłaniania. Dwa dziesięcia lat później Ferguson wykazał, że gluten, białko zapasowe zawarte w ziarnach pszenicy, żyta i jęczmienia prowokuje odpowiedź zapalną w jelicie cienkim. Dzielne spożycie glutenu w krajach zachodnich wynosi około 15-20 gramów. Białka glutenu zawarte są nie tylko w chlebie, ciastach czy makaronach, bardzo istotnym źródłem są produkty zawierające „ukryte” domieszki mąki, np. sosy, zupy, przetwory mięsne, mleczne itp.

Gluten jest heterogenną mieszaniną rozpuszczalnych w alkoholu białek: gliadyny i gluteliny w pszenicy lub ich odpowiedników w życie i jęczmieniu. W białkach glutenu występuje wiele epitopów, które łączą się z uczulonymi limfocytami T. Charakterystyczną cechą tych epitopów jest duża zawartość proliny i glutaminy. Obecność wielu cząsteczek proliny czyni białka opornymi na działanie żołądkowych, trzustkowych i jelitowych enzymów proteolitycznych. W rezultacie w jelicie cienkim kumuluje się duża ilość immunorektywnych peptydów [5]. Nadal pozostaje zagadką, w jaki sposób długie peptydy powstające podczas trawienia glutenu dostają się ze światła jelita do blaszki właściwej błony śluzowej, gdzie aktywują limfocyty T. Sugero- wano, że peptydy te mogą być transportowane podczas przejściowego zwiększenia przepuszczalności jelita w przebiegu infekcji wirusowych przewodu pokarmowego lub na drodze transcytozy zależnej od IgA [6].

### Czynniki genetyczne

Decydujący wpływ na wystąpienie choroby trzewnej mają czynniki genetyczne. Pozytywny wywiad rodzinny w kierunku choroby trzewnej jest istotnym czynnikiem ryzyka jej rozwoju u pozostałych członków rodziny. Badania przesiewowe wskazują, że 1:6 spośród krewnych pierwszego stopnia i 1:20 dalszych krewnych zachoruje na celiakię. Współwystępowanie

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. **Elżbieta Jarocka-Cyrta**

Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej UM  
ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok  
tel.: 85 742 22 71, faks: 85 742 38 41  
e-mail: ejarocka@op.pl

choroby trzewnej u bliźniąt jednojajowych wynosi 80%, natomiast u bliźniąt dwujajowych około 11% [7].

Czynniki genetyczne nie tylko warunkują wystąpienie CD, ale również stanowią o jej przebiegu. Warunkiem koniecznym do wystąpienia choroby trzewnej jest obecność układu zgodności tkankowej (*human leukocyte antigen* – HLA) HLA-DQ2 lub HLA-DQ8. Opisano wprawdzie CD u pacjentów HLA-DQ2(-) i HLA-DQ8(-), ale są to niezwykle rzadkie przypadki. Najsilniejszy związek CD stwierdzono z HLA-DQ2 (DQA\*0501, DQB\*0201), określane jako HLA-DQ2.5 oraz HLA-DQ8 (DQA\*03, DQB\*0302).

Prezentacja kliniczna i nasilenie choroby trzewnej związane są z liczbą alleli HLA-DQ u danego osobnika. Homozygotyczność HLA-DQ2.5 zwiększa pięciokrotnie ryzyko CD w stosunku do heterozygot. Homozygoty HLA-DQ2.5 cechuje największe ryzyko wystąpienia choroby trzewnej odpornej na leczenie dietą (*refraktery CD*) i chłoniaka [8].

Mimo że genotyp HLA-DQ2 występuje u 25% mieszkańców Europy, jedynie 4% z nich zachoruje na celiakię. Fakt ten wskazuje na współistnienie innych czynników genetycznych. Prowadzone w ostatnich latach badania pozwoliły na zidentyfikowanie wielu dodatkowych genów, które zwiększają ryzyko rozwoju choroby trzewnej. Na uwagę zasługuje fakt, iż większość tych genów koduje białka zaangażowane w procesy odpowiedzi immunologicznej, co potwierdza przynależność CD do grupy schorzeń o podłożu immunologicznym [9].

## Czynniki immunologiczne

W ciągu ostatnich dwudziestu lat zidentyfikowano czynniki immunologiczne zaangażowane w patogenезę choroby trzewnej.

Gluten zawarty w pokarmach zwiększa przepuszczalność jelita cienkiego w celiakii. Jest to proces związany ze zwiększoną ekspresją zonuliny oraz działaniem IFN- $\gamma$ , uwalnianego z aktywowanych limfocytów T. Gluten aktywuje także nieswoiste mechanizmy odpowiedzi immunologicznej, co przejawia się między innymi zwiększoną produkcją IL-15 zarówno w nabłonku jelitowym, jak i w blaszce właściwej. Białka glutenu indukują produkcję przeciwciał przeciwko tTG2. Zarówno mechanizmy powstawiania tych przeciwciał, jak i ich rola w chorobie trzewnej nie są ostatecznie wyjaśnione.

Wiadomo, że u zdrowych osób można stwierdzić obecność przeciwciał przeciw peptydom glutenu, co pośrednio przemawia za istnieniem limfocytów CD4+ pomocniczych uczulonych na gluten. W większości przypadków procesy tolerancji nie pozwalają na aktywację tych limfocytów w błonie śluzowej jelita. Krytycznym momentem rozwoju CD jest uszkodzenie tkanek, uwolnienie transglutaminazy tkankowej 2 (tTG2), deamidacja dużej ilości powstałych z glutenu peptydów, aktywacja limfocytów T oraz zaburzenie procesów supresji odpowiedzi komórkowej.

Limfocyty CD4+ jelita cienkiego pacjentów z chorobą trzewną ulegają specyficznej aktywacji pod wpływem peptydów glutenu, prezentowanych w połączeniu z cząsteczką HLA-DQ2 lub DQ8. Uważa się, że czynnikiem decydującym o wystąpieniu choroby jest stopień nasilenia prezentacji deamidowanych peptydów limfocytom T. Jak już wspomniano, jednym z ważniejszych czynników ryzyka jest homozygotyczność HLA-DQ2. Komórki prezentujące antygen pochodzące od osobników homozygotycznych indukują bardzo silną odpowiedź proliferacyjną komórek T oraz wysoką produkcję IFN- $\gamma$ , podczas gdy komórki pochodzące od osobników heterozygotycznych indukują odpowiedź znacznie słabszą [10].

Peptydy powstałe na skutek trawienia glutenu są pozbawione ładunków ujemnych i przez to w niewielkim stopniu wiążą się HLA-DQ2.5 i HLA-DQ8. W ostatnich latach wykazano, że transglutaminaza tkankowa 2 (tTG2) modyfikuje fragmenty glutenu na drodze deamidacji glutaminy do ujemnie naładowanych cząsteczek kwasu glutaminowego. Deamidacja zachodzi głównie w peptydach o sekwencji QXP, gdzie Q reprezentuje glutaminę, P-prolinę, X – inne aminokwasy. Proces deamidacji zwiększa immunogenność peptydów, przez nasilenie ich zdolności wiązania z cząsteczkami HLA-DQ 2 i HLA-DQ8 [5, 10].

Transglutaminaza tkankowa 2 jest enzymem wewnątrzkomórkowym. Do przestrzeni pozakomórkowej uwalniana jest w wyniku uszkodzenia tkanek. Co jest pierwotnym czynnikiem powodującym uszkodzenie jelita cienkiego? Obecnie uważa się, że peptydy powstałe z glutenu, przed deamidacją, mimo niskiego powinowactwa do HLA-DQ2.5 i HLA-DQ8 mogą również być prezentowane limfocytom T CD4+, powodując ich aktywację i syntezę IFN- $\gamma$ . INF- $\gamma$  nasila ekspresję cząsteczek HLA-DQ na komórkach prezentujących, co przyczynia się do wzmożonej prezentacji peptydów glutenu limfocytom T,

aktywacji limfocytów, powstania zmian zapalnych w blaszce właściwej błony śluzowej, uszkodzenia komórek i uwolnienia tTG2 do przestrzeni międzykomórkowej. Peptydy glutenu deamidowane przez tTG2 silnie aktywują komórki T CD4+, co prowadzi do rozwoju przewlekłego zapalenia i postępującej destrukcji nabłonka jelita. Czynnikiem generującym pierwszy etap tego ciągu zdarzeń mogą być infekcje wirusowe przewodu pokarmowego, które indukują lokalnie zapalenie [11].

Ekspansja limfocytów uczulonych na gluten powoduje przełamanie mechanizmów regulujących, hamujących odpowiedź komórkową. Rozpoczyna się proces zapalny w błonie śluzowej jelita. Jednocześnie pod wpływem uwalnianych z limfocytów T cytokin prozapalnych dochodzi do zwiększenia liczby limfocytów śród nabłonkowych oraz aktywacji komórek NK (*natural killer*), które nabywają właściwości cytotoksyczne. Limfocyty CD4+, specyficzne dla glutenu, aktywują procesy zapalne w blaszce właściwej błony podstawnej, natomiast typowe dla CD uszkodzenie kosmków jelitowych wywołują cytotoksyczne komórki NK, niszczące enterocyty.

Limfocyty śród nabłonkowe zlokalizowane są pomiędzy komórkami nabłonka jelitowego, ich populacja składa się z limfocytów T TCR $\gamma\delta$ +, T TCR $\alpha\beta$ + oraz komórek NK. Komórki NK nabłonka jelitowego różnią się pod względem receptorów powierzchniowych od komórek NK krwi. Ich receptory pełnią głównie funkcje kostymulatorów limfocytów T, obniżając próg aktywacji. W chorobie trzewnej dochodzi do zwiększenia liczby IELs CD8+ TCR $\alpha\beta$ + i CD8+ TCR $\gamma\delta$ +. Limfocyty NK izolowane z jelita cienkiego pacjentów z CD cechują się zwiększoną ekspresją receptorów aktywujących, takich jak CD94/NKG2C i NKG2D. Jednocześnie na komórkach nabłonka jelitowego zwiększona jest ekspresja ligandów CD94/NKG2C i NKG2D, czyli HLA-E i MIC. Interakcja CD94/NKG2C i NKG2D z ich ligandami prowadzi do nasilonej syntezy INF- $\gamma$ , cytolizy i destrukcji tkanek. IL-15 nasila ekspresję cząsteczki MIC na powierzchni enterocytów oraz zwiększa ekspresję NKG2D na limfocytach śród nabłonkowych, co sprzyja zjawiskom cytolizy enterocytów [10, 12].

Mimo intensywnych badań wiele zmian obserwowanych w chorobie trzewnej nie znalazło dotąd wyjaśnienia.

## TESTY SEROLOGICZNE W DIAGNOSTYCE CHOROBY TRZEWNEJ

Przed wprowadzeniem serologicznych testów diagnostycznych rozpoznanie choroby trzewnej opierało się na analizie objawów klinicznych i wyniku biopsji dwunastnicy. W ostatniej dekadzie nastąpił ogromny postęp w diagnostyce choroby trzewnej, pojawiły się również dyskusje dotyczące wiarygodności poszczególnych metod [13].

Stosowane obecnie w diagnostyce celiakii testy serologiczne należą do najbardziej wiarygodnych spośród testów stosowanych do badań w schorzeniach autoimmunologicznych.

### Gliadyna

Pierwsze testy serologiczne wprowadzone w latach 80. ubiegłego stulecia, służyły do wykrywania we krwi przeciwciał IgG i IgA skierowanych przeciw gliadynie (AGA). Specyficzność i czułość obu testów oceniana jest na 80-90%, zależy w dużej mierze od producenta oraz przyjętego punktu odcięcia wartości prawidłowych. Testy wykrywające przeciwciała przeciwgliadynowe w klasie IgA charakteryzuje wyższa specyficzność w stosunku do testów wykrywających przeciwciała w klasie IgG. Wartość predykcyjną dodatnią testów AGA oceniono na 30%, co oznacza, że stosunek wyników fałszywie dodatnich do prawdziwie dodatnich wynosi 10:1! Ponadto testy anty-AGA wykazują niższą specyficzność u dorosłych, w porównaniu z dziećmi. Z powyższych powodów testy wykrywające przeciwciała przeciwgliadynowe nie są obecnie zalecane w diagnostyce choroby trzewnej. Mimo to, ze względu na ich szerokie rozpowszechnienie, a także brak wiedzy o ich niskiej wartości diagnostycznej, nadal są one stosowane przez lekarzy [14, 15].

Szacuje się, że u 2% chorych z celiakią występuje selektywny niedobór IgA. Dlatego podczas diagnostyki CD łącznie z testami serologicznymi zalecana jest ocena stężenia IgA. Należy podkreślić, że nieznaczne obniżenie stężenia IgA nie wpływa na wiarygodność wyników testów oceniających przeciwciała anty-AGA w klasie IgA. W przypadku całkowitego braku IgA należy zastosować testy wykrywające przeciwciała klasy G. Przez długi okres badanie IgG anty-AGA było rekomendowaną metodą diagnostyczną choroby trzewnej u pacjentów z deficytem IgA. Obecnie za bardziej wiarygodne uważane są testy wykrywające IgG przeciw endomysium

(EMA), transglutaminazie tkankowej (tTGA) lub deamidowanym peptydom (DGP) [16].

Osobny problem stanowią pacjenci z dodatnim wynikiem AGA, przy braku przeciwciał tTGA, EMA i prawidłowym wyniku biopsji, u których nie ma podstaw do rozpoznania choroby trzewnej. Według niektórych autorów prezentują oni łagodną formę nadwrażliwości na gluten. Pojawiają się również opinie, że AGA mogą stanowić istotny marker nadwrażliwości na gluten u pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi [17].

### Endomysium mięśni gładkich (EMA)

W przeciwieństwie do pozostałych testów serologicznych stosowanych w diagnostyce celiakii wykorzystujących metodę ELISA, testy na obecność przeciwciał antyendomysialnych (EMA) oparte są na metodzie immunofluorescencji, a co za tym idzie wymagają specjalnego sprzętu (mikroskop) oraz wyszkolonych osób do interpretacji wyników. Czułość tych testów ocenia się na 95% (86-100), a specyficzność na 99% (97-100). Specyficzność i czułość testów EMA jest najwyższa u pacjentów z zanikiem kosmków 3b i 3c wg skali Marsha, natomiast obniża się w przypadkach ocenianych jako Marsh 3a i 2 [14, 15].

### Transglutaminaza tkankowa

Testy oceniające obecność przeciwciał IgA przeciw transglutaminazie tkankowej (tTGA), w których stosowana jest rekombinowana ludzka transglutaminaza, cechuje czułość i specyficzność zbliżona do testów EMA [czułość 98% (78-100), specyficzność 98%(90-100)]. Ze względu na prostszą procedurę wykonania (ELISA) oraz niższe koszty w wielu krajach są zalecaną metodą diagnostyki choroby trzewnej. Należy jednak zwrócić uwagę, że dokładność testów zmienia się w zależności od ich producenta. Najlepsze testy wykazują wyższą czułość niż EMA i podobną specyficzność, około 98%. Jednak w badaniach klinicznych oceniających wyniki testów w heterogenicznej populacji wyniki są znacznie gorsze. Fałszywie ujemne wyniki występują u pacjentów z niedoborami immunoglobuliny klasy A. Fałszywie dodatnie wyniki badania tTGA stwierdza się u pacjentów z podwyższonym stężeniem IgA w przebiegu przewlekłych schorzeń wątroby.

Na uwagę zasługują wprowadzone ostatnio „szybkie testy” umożliwiające badania przeciwciał tTGA w kropli krwi z opuszki palca. Ich zaletą jest proste wykonanie oraz uzyskanie wyniku w ciągu kilku minut. Głównym ograniczeniem jest niższa czułość i specyficzność w porównaniu z testami ELISA [14, 15].

### Deamidowane peptydy (DGP)

W wyniku działania transglutaminazy tkankowej w peptydach pochodnych glutenu dochodzi do deamidacji glutaminy. Oznaczanie przeciwciał skierowanych przeciwko deamidowanym peptydom (*deamidated gliadin peptyde* – DGP) znalazło zastosowanie w diagnostyce CD. Czułość i specyficzność testów wykrywających przeciwciała anti-DGP jest niższa w stosunku do testów tTGA. Testy wykrywające przeciwciała przeciw DGP w obu klasach łącznie (IgA i IgG) rekomendowane są u pacjentów z deficytem immunoglobuliny A [14, 15].

## BADANIA SEROLOGICZNE U DZIECI

W diagnostyce choroby trzewnej u dzieci zaleca się stosowanie tych samych testów, co u dorosłych. Należy jednak pamiętać, że czułość testów stosowanych u dzieci poniżej 2. roku życia może być niższa. Wyniki wstępnych badań wykazały, że w grupie dzieci poniżej 2. roku życia testy badające obecność przeciwciał przeciwgliadynowych cechuje wyższa czułość w porównaniu z testami anti-EMA, co skutkowało stosowaniem w tej grupie wiekowej głównie testów anti-AGA. Nowsze badania nie potwierdziły przewagi oznaczania anti-AGA lub anti-DGP nad tTGA i EMA [18]. Obecnie zaleca się stosowanie testów do badania anti-tTG lub EMA u dzieci, również poniżej 3. roku życia [19].

Bardzo istotny jest fakt, iż w pierwszych latach życia obserwuje się także przejściowy, niezwiązany z rozwojem choroby trzewnej wzrost stężenia przeciwciał skierowanych przeciw deamidowanym peptydom, transglutaminazie tkankowej lub gliadynie. W takich przypadkach przeciwciała zanikają samoistnie w ciągu kilku lat.

Należy pamiętać, że wyniki testów serologicznych stosowanych w diagnostyce CD normalizują się na diecie bezglutenowej, dlatego warunkiem ich wiarygodności jest przeprowadzenie badania w trakcie stosowania diety

zawierającej gluten. Trzeba też podkreślić, że jednoczesne stosowanie testów EMA i tTGA nie znajduje uzasadnienia, a dodatni wynik każdego z tych testów osobno powinien być powodem wykonania badania gastroscopowego z biopsją jelita cienkiego.

Nie ma ścisłej zależności pomiędzy przestrzeganiem diety, odnową błony śluzowej i wynikami badań serologicznych. Ustąpienie objawów klinicznych nie jest jednoznaczne z regeneracją błony śluzowej. Okazuje się, że mimo poprawy klinicznej pod wpływem diety bezglutenowej, całkowita odnowa błony śluzowej rzadko ma miejsce. Dotychczas nie opisano obiektywnego sposobu oceny stopnia przestrzegania diety oraz stopnia odnowy błony śluzowej.

## LECZENIE CHOROBY TRZEWNEJ

Jedyną akceptowaną powszechnie metodą leczenia choroby trzewnej jest eliminacja glutenu z diety. U większości pacjentów przebieg choroby jest niepowikłany, zastosowanie diety bezglutenowej powoduje ustąpienie dolegliwości klinicznych, normalizację wyników badań laboratoryjnych oraz odbudowę błony śluzowej jelita. Jednak w niewielkim odsetku przypadków obserwujemy utrzymywanie się objawów lub ich nawrót po okresie poprawy, mimo ścisłe przestrzeganej diety bezglutenowej. Taki stan określamy mianem pierwotnej lub wtórnej oporności na dietę bezglutenową (*refractory celiac disease* – RCD). Cechą charakterystyczną RCD jest przetrwały zanik kosmków i limfocytoza śród-nabłonkowa. Obecnie wyróżnia się dwa typy RCD, których wspólną cechą jest brak klinicznej i histologicznej odpowiedzi na dietę. W typie II RCD występują nieprawidłowe limfocyty śród-nabłonkowe, które nie mają receptora T (TCR)-CD3, natomiast zawierają wewnątrzkomórkowo CD3ε oraz wykazują mutacje genu TCR-γ. RCD II może być uznany za stan przednowotworowy, ponieważ u 50% pacjentów w ciągu 5 lat od postawienia diagnozy rozwinię się chłoniak [20].

Ponieważ stosowanie diety bezglutenowej powinno trwać całe życie, efekty takiego postępowania nie zawsze są zadowalające, istnieje potrzeba innych metod terapii. Na podstawie dotychczasowej wiedzy na temat patogeny celiakii podejmowane są próby regulacji farmakologicznej poszczególnych etapów choroby. Prowadzone są badania skuteczności różnych produktów (leków), stosowanych w innych

schorzeniach oraz preparatów, których zastosowanie wynika ze specyfiki choroby trzewnej.

## Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy o działaniu miejscowym charakteryzują się mniejszą biodostępnością, a przez to mniej nasilonymi działaniami niepożądanymi. Budesonid stosowany jest głównie w leczeniu schorzeń zapalnych zlokalizowanych w końcowym odcinku jelita cienkiego. Ponieważ w chorobie trzewnej zmiany zanikowe rozpoczynają się już w dwunastnicy, istnieje potrzeba opracowania form leku uwalniających się w początkowym odcinku jelita cienkiego. Wstępne badania nad skutecznością budesonidu w leczeniu choroby trzewnej typowej i odpornej na leczenie dietą są obiecujące.

## Proteazy

Wiadomo, że fragmenty glutenu o najwyższej immunogenności są jednocześnie niezwykle odporne na działanie enzymów trawiennych przewodu pokarmowego. Można założyć, że zastosowanie egzogennych enzymów proteolitycznych nasili procesy hydrolizy glutenu na drobne peptydy. Hipotezy te znalazły potwierdzenie w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach. W fazie badań klinicznych znajdują się dwa preparaty zawierające proteazy VLV003 oraz EN-PEP (endoproteazy *Aspergillus niger*) [21].

## Polimery wiążące gluten

Alternatywnym postępowaniem do proteolizy może być wiązanie fragmentów glutenu poprzez substancje podawane doustnie. Badania *in vitro* wykazały, że kopolimer [P(HEMA-co-SS)] w warunkach zbliżonych do tych, jakie panują w żołądku oraz w dwunastnicy wiąże gluten, co obniża jego podatność na trawienie i zapobiega powstawaniu toksycznych peptydów. U myszy uczulonych na gluten kopolimer hamuje destrukcję błony śluzowej jelita. Trwają badania oceniające bezpieczeństwo stosowania tego związku [22].

## Antagoniści zonuliny

W porównaniu z osobami zdrowymi u pacjentów CD stwierdza się zwiększoną ekspresję

zonuliny, której przypisuje się rolę w zwiększeniu przepuszczalności jelita cienkiego. U pacjentów z CD i chorobą Dühringa stwierdzono zależność pomiędzy stężeniem zonuliny w surowicy i przepuszczalnością jelita. Ponadto wykazano, że ekspozycja na gluten biopłatów pochodzących od pacjentów z CD w remisji zwiększa syntezę zonuliny. Podobnego zjawiska nie obserwowano w biopłatach pochodzących od osób zdrowych. Antagonista zonuliny AT-1001 przechodzi II fazę badań klinicznych u pacjentów z chorobą trzewną [23].

## Inhibitory transglutaminazy tkankowej 2

Transglutaminaza tkankowa 2 odgrywa kluczową rolę w patogenezie CD, poprzez generowanie immunogennych deamidowanych peptydów. Nadmierna aktywność tTG2 jest również istotnym czynnikiem w patogenezie innych schorzeń, takich jak choroby układu nerwowego, nerek czy niektóre nowotwory. Analizowane są różne grupy potencjalnych odwracalnych i nieodwracalnych inhibitorów tTG2. Główny problem stanowi brak odpowiedniego modelu zwierzęcego, pozwalającego na ocenę aktywności hamującej tTG2 tych związków w ścianie jelita cienkiego.

## Związki hamujące HLA-DQ – zależną aktywność limfocytów T

Obecność antygenów zgodności tkankowej HLA-DQ2 i HLA-DQ8 jest warunkiem koniecznym (choć niewystarczającym) wystąpienia choroby trzewnej. Zablokowanie cząsteczek HLA-DQ2 i HLA-DQ8 powinno ograniczyć prezentację peptydów glutenu limfocytom T. Istotnym problemem jest uzyskanie substancji o wysokim powinowactwie do HLA-DQ2 oraz transport tych hamujących związków do błony podśluzowej jelita.

## Immunoterapia

Immunoterapia (odczulanie) odgrywa istotną rolę w leczeniu schorzeń alergicznych. U pacjentów z CD rozpoczęto badania kliniczne preparatu Nexvax2<sup>®</sup>, prototypowej szczepionki zawierającej peptydy glutenu rozpoznawane przez cząsteczki HLA-DQ2. Bardzo obiecującym sposobem „odczulania” jest zastosowanie genetycznie modyfikowanych bakterii *Lactococcus lactis*,

syntetyzujących epitopy glutenu. Jak wykazano w badaniach na myszach, doustnie podany mikroorganizm indukuje supresję odpowiedzi T-komórkowej na dany epitop oraz stymuluje produkcję komórek regulatorowych Foxp3+ zarówno lokalnie w przewodzie pokarmowym, jak i systemowo [24].

## Inhibitor Rho-kinazy

Cechą charakterystyczną choroby trzewnej jest zwiększona przepuszczalność jelita cienkiego. Wykazano, że wzrost przepuszczalności zależy od aktywności Rho-kinazy. Inhibitory tej kinazy znajdują zastosowanie w leczeniu np. uszkodzeń rdzenia kręgowego. Można założyć, że zastosowanie inhibitorów Rho-kinazy spowoduje normalizację przepuszczalności jelit [25].

## CCR9 agonista

Zasiedlenie (*homing*) przez limfocyty błony śluzowej jelita jest możliwe przez obecność na ich powierzchni receptorów CCR9 wiążących chemokiny oraz receptorów wiążących  $\alpha 4\beta 7$  integryny. Zahamowanie procesów zasiedlania przez limfocyty uczulone na gluten może przyczynić się do ograniczenia odpowiedzi zapalnej w chorobie trzewnej. Selektywny antagonistą ludzkiego receptora chemokin CCR9 – CCX282-B, przystosowany do podawania doustnego, przechodzi badania kliniczne w chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz w chorobie trzewnej [25].

## Leki biologiczne

Potencjalne zastosowanie w leczeniu choroby trzewnej mogą znaleźć również przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw CD3, IFN- $\gamma$ , CD20, Il-15, których efektywność jest badana w przypadku innych schorzeń zapalnych [25].

## Pasożyty

Zgodnie z teorią higieniczną, narastająca częstość występowania schorzeń autoimmunologicznych w krajach wysoko rozwiniętych ma ścisły związek z poprawą warunków życia, zmniejszeniem infekcji bakteryjnych i zakażeń pasożytniczych, które modulują układ immunologiczny gospodarza. Zastosowanie pasożytów,

jako metody leczenia chorób autoimmunologicznych, jest obiecującą metodą terapii w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna. Podjęto również próbę leczenia choroby trzewnej poprzez zakażenie tęgoryjcem *Necator americanus*. Badania kliniczne są w toku [26].

Bardzo istotny problem stanowi brak uznanych, prostych i wiarygodnych sposobów oceny efektów leczenia zarówno dietą, jak i wyżej wymienionymi preparatami. Dotychczas nie opracowano nieinwazyjnej metody umożliwiającej ocenę efektów leczenia dietą eliminacyjną choroby trzewnej. Ogromne zróżnicowanie objawów klinicznych i ich nasilenie nie pozwala na stworzenie skali punktowej, jak ma to miejsce w innych schorzeniach.

Wystąpienie choroby trzewnej jest wynikiem współistnienia wielu zdarzeń, z których każde z osobna nie jest w stanie wywołać choroby. Należy pamiętać, że ekspozycja na gluten, infekcje wirusowe przewodu pokarmowego i sporadyczna aktywacja TG2, mogą wystąpić u każdego osobnika, ale w większości przypadków nie prowadzi to do rozwoju choroby. Obecnie wiadomo, że współwystępowanie pewnych genów zwiększa ryzyko wystąpienia CD.

Poznanie innych czynników warunkujących rozwój choroby trzewnej przyczyni się do opracowania nowych metod zapobiegania i leczenia celiakii.

## Piśmiennictwo

- Schuppan D., Dennis M.D., Kelly C.P.: Celiac disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and nutritional management. *Nutr Clin Care* 2005, 8, 54-69.
- Sainsbury A., Sanders D.S., Ford A.C.: Meta-analysis: celiac disease and hypertransaminasemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 4, 33-40.
- Catassi C., Kryszak D., Louis-Jacques O. i wsp.: Detection of celiac disease in primary care: multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol* 2007, 102, 1454-1460.
- Verdu E.F., Armstrong D., Murray J.A.: Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's" land of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2009, 104, 187-1594.
- Shan L., Qiao S.W., Arentz-Hansen H., Molberg O., Gray G.M., Sollid L.M. i wsp.: Identification and analysis of multivalent proteolytically resistant peptides from gluten: implications for celiac sprue. *J Proteome Res* 2005, 4, 1732-1741.
- Matysiak-Budnik T., Moura I.C., Arcos-Fajardo M., Lebreton C., Menard S. i wsp.: Secretory IgA mediated retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med* 2008, 205, 143-54.
- Nistico I., Fagnani C., Coto I., Percopo S., Cotichini R., Limongelli M.G. i wsp.: Concordance, Disease progression, and heritability of celiac disease in Italian twins. *Gut* 2006, 55, 803-808.
- Mearin M.L., Biemond I., Pena A.S., Polanco I., Vazquez C., Schreuder G.T. i wsp.: HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* 1983, 24, 532-537.
- Gutierrez-Achury J., Coutinho de Almeida R., Wijmenga C.: Shared genetics in coeliac disease and other immune-mediated diseases. *J Intern Med* 2011, 26, 591-603.
- Tjon J.M-L., Van Bergen J., Koning F.: Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics* 2010, 62, 641-651.
- Stone L., Honeyman M.C., Hoffenberg E.J., Haas J.E., Sokol R.J. i wsp.: Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006, 101, 2333-2340.
- Meresse B., Chen Z., Ciszewski C., Tretiakova M., Bhaghat G., Krausz T.N. i wsp.: Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004, 21, 357-366.
- Hill I.D.: What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005, 128 (4 Suppl 1): S25-32.
- Evans K.E., Sanders D.S.: What is the use of biopsy and antibodies in coeliac disease diagnosis? *J Intern Med* 2011, 269, 572-581.
- Leffler D., Schuppan D.: Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010, 105, 2520-2524.
- Lenhardt A., Plebani A., Marchetti F. i wsp.: Role of human tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of celiac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis* 2004, 36, 730-734.
- Jackson J.R., Eaton W.W., Cascell N.G., Fasano A., Kelly D.L.: Neurologic and psychiatric manifestation of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q DOI* 10.1007/s11126-011-9186-y.
- Holding S., Abuzakouk M., Dore P.C.: Antigliadin antibody testing for celiac disease in children under 3 years of age is unhelpful. *J Clin Pathol* 2009, 62, 766-777.
- Aber A.K., Olce P.: Serologic screening for celiac disease in children: a between established assays and tests with deamidated gliadin-derived peptides plus conjugates for both IgA and IgG antibodies. *APMIS* 2009, 117, 808-813.
- Malamut G., Afchain P., Verkarre V., Lecomte T., Amiot A. i wsp.: Presentation and long-term follow-up



## Który z testów INOVA wybrać?

PRZEWIDZIANE ZASTOSOWANIE	SEROLOGICZNA DIAGNOSTYKA CELIAKII/ ENTEROPATII GLUTENOWEJ				OCENA PRAWDOPODOBIENSTWA WYSTĄPIENIA USZKODZEŃ W JELICIE
<b>CEL</b>	<b>BADANIA PRZESIEWOWE POPULACJI Z GRUP RYZYKA Z MAKSYMALNĄ CZUŁOŚCIĄ</b>	<b>IDENTYFIKACJA NIEPOWIKŁANYCH PRZYPADKÓW ENTEROPATII GLUTENOWEJ/ CELIAKII Z UŻYCIEM ZNANYCH METOD</b>	<b>SELEKTYWNA DIAGNOSTYKA CELIAKII U OSÓB Z DEFICYTEM IgA</b>	<b>SELEKTYWNA DIAGNOSTYKA CELIAKII U OSÓB Z DEFICYTEM IgA, DERMATITIS HERPETIFORMIS, PEDIATRIA LUB PACJENCI TRUDNI NP. Z LATENTNĄ CH. CROHNA</b>	<b>STWIERDZONA LUB PODEJRZEWANA ATROFIA MIKROKOSMKÓW</b>
<b>DOSTĘPNE TESTY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ h-tTG/DGP screen ELISA z łączonym koniugatem IgA/IgG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ h-tTG ELISA</li> <li>▶ Gliadin II (DGP) IgG ELISA</li> <li>▶ Gliadin II (DGP) IgA ELISA</li> <li>▶ Gliadin IgA ELISA</li> <li>▶ Gliadin IgG ELISA</li> <li>▶ Celiac IgA Profile (h-tTG &amp; DGP) multiplex</li> <li>▶ Przeciwciała przeciwko endomyzjum metodą pośredniej immunofluorescencji</li> <li>▶ tTG ELISA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ h-tTG/DGP screen ELISA z łączonym koniugatem IgA/IgG</li> <li>▶ h-tTG IgG ELISA</li> <li>▶ Celiac IgG Profile (h-tTG &amp; DGP) multiplex</li> <li>▶ Celiac DGP Screen ELISA z łączonym koniugatem IgG/IgA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Celiac DGP Screen ELISA z łączonym koniugatem IgG/IgA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ F-Actin IgA ELISA</li> </ul>
<b>PROWADZENIE PACJENTA ZGODNIE Z POSTAWIONĄ DIAGNOZĄ</b>					

## Celiakia - dostępne testy

NR KAT.	NAZWA	ANTYGEN	WIELKOŚĆ
704500	QUANTA Lite™ F-Actin IgA	Natywna, oczyszczona F-aktyna	1 x 96 oznaczeń
704520	QUANTA Lite™ Gliadin II (DGP) IgG	Syntetyczny, deaminowany peptyd	1 x 96 oznaczeń
704525	QUANTA Lite™ Gliadin II (DGP) IgA	Syntetyczny, deaminowany peptyd	1 x 96 oznaczeń
704545	QUANTA Lite™ Celiac DGP Screen	Syntetyczny, deaminowany peptyd	1 x 96 oznaczeń
704570	QUANTA Lite™ h-tTG Screen	Natywna h-tTG z erytrocytów ludzkich	1 x 96 oznaczeń
704575	QUANTA Lite™ h-tTG/DGP Screen	Natywna h-tTG z erytrocytów ludzkich, DGP peptyd (syntetyczny, deaminowany)	1 x 96 oznaczeń
708650	QUANTA Lite™ Gliadin IgG	Natywna gliadyna	1 x 96 oznaczeń
708655	QUANTA Lite™ Gliadin IgA	Natywna gliadyna	1 x 96 oznaczeń
708730	QUANTA Lite™ tTG	Natywna tTG, świnka morska	1 x 96 oznaczeń
708755	QUANTA Lite™ h-tTG IgG	Natywna h-tTG z erytrocytów ludzkich	1 x 96 oznaczeń
708760	QUANTA Lite™ h-tTG IgA	Natywna h-tTG z erytrocytów ludzkich	1 x 96 oznaczeń
508336	Endomysial (primate distal esophagus)		1 x 4 dołki
508337	Endomysial (primate distal esophagus)		1 x 8 dołków

Our Passion  
Your Result.

Przedstawiciel w Polsce:



**Comesa Polska Sp. z o.o.**

ul. Wolińska 4, 03-699 Warszawa, Polska

Tel: +48 (22) 336 18 00 | Fax: +48 (22) 336 18 72

www.comesa.pl | Email: comesa.polska@comesa.pl

- of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009, 136, 81-90.
21. Tye-Din J.A., Anderson R.P., French R.A. i wsp.: The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease *in vivo*. *Clin Immunol* 2010, 134, 289-295.
  22. Pinier M., Fuhrmann G.M., Galipeau H. i wsp.: The copolymer P(HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in gluten-sensitized mice and human tissue. *Gastroenterology*, doi:10.1053/j.gastro.2011.10.038
  23. Peterson B.M., Lammers K.M., Arrieta M.C., Fasano A., Meddings J.B.: The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single dose of AT-1001 in celiac subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26, 757-66.
  24. Huibregtse I.L., Marietta E.V., Rashtak S. i wsp.: Induction of antigen specific tolerance by oral administration of *Lactococcus lactis* delivered immunodominant DQ8-restricted gliadin peptide in sensitized nonobese diabetic AbDQ8 transgenic mice. *J Immunol* 2009, 183, 2390-1396.
  25. Solid L.M., Khosla C.: Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med* 2011, 269, 604-613.
  26. Daveson A.J., Jones D.M., Gaze S. i wsp.: Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease – a randomised double blinded placebo controlled trial. *PLoS ONE*, 2011,6, e17366.

## WARTO PRZECZYTAĆ

Wszystkie rozwinięte kraje stanęły w ostatnim czasie przed problemem starzenia się społeczeństwa. Czworko na pięć seniorów wymaga stałego leczenia. Sytuacja taka stwarza konieczność zapewnienia optymalnego leczenia uwzględniającego zmienione warunki fizjologiczne, choroby przewlekłe, a często konieczność dodatkowej opieki.

W podręczniku całościowo omówiono problematykę dotyczącą zdrowia pacjentów w starszym wieku.

Autorzy skupili się na praktycznych odpowiedziach na ważne pytania: „jak” diagnozować i leczyć poszczególne choroby występujące u tych pacjentów.

Praca zbiorowa pod redakcją  
**Thomasa Rosenthala, Bruce’a Naughtona,  
Marka Williama**

Redakcja naukowa wydania polskiego:  
**Leszek Pączek, Mariusz Niemczyk**  
Format: A4, stron: 744, oprawa: twarda  
Cena: 123,90 zł

Cena dla prenumeratorów: **105,32 zł**

