

Timothy D. Pelkowski, MD, MS¹ ■ Anthony J. Viera, MD, MPH²

A cöliákia diagnózisa és kezelése

Kommentár: Dr. Korponay-Szabó Ilma

A cöliákia a vékonybél-nyálkahártya krónikus autoimmun gyulladása. A kalászos gabonák gluténja váltja ki, bélboly-atrófiához és malabszorpcióhoz vezet. Bármely életkorban kialakulhat, bélrendszeri (hasmenés, testsúlycsökkenés) és bélrendszeren kívüli manifesztációkkal (vérszegénység, csökkent csontsűrűség, neuropátia, dermatitis herpetiformis). Manapság a betegek többségét extraintesztinális tünet miatt diagnosztizálják. A betegséget jól jelzi a vérben a transzglutamináz elleni IgA antitestek pozitivitása, de általában vékonybél-biopszia is kell a diagnózis igazolásához. A HLA-DQ2 és/vagy -DQ8 allél jelenléte elengedhetetlen a betegség kialakulásához. Az étrendi tanácsadásnak ki kell terjednie a glutén rejtett forrásaira is. A betegek 5%-a refrakter a gluténmentes étrendre, őket gasztroenterológushoz kell küldeni a diagnózis revíziójára vagy erélyesebb kezelésre.

Kulcsszavak: AUTOIMMUNITÁS, BÉLBOHOLY-ATRÓFIA, CÖLIÁKIA, DERMATITIS HERPETIFORMIS, DEAMIDÁLT GLIADIN PEPTID ELLENI ANTITEST TESZT, GLIADIN, GLUTÉN, GLUTÉNMENTES ÉTREND, MALABSORPCIÓ, NÖVEKEDÉSI ELMARADÁS, SZEROLÓGIAI PRÓBÁK, SZÖVETI TRANZGLUTAMINÁZ ELLENI ANTITEST TESZT, VASHIÁNYOS VÉRSZEGÉNYSG, VÉKONYBÉL-BIOPSZIA

A cöliákia a gasztrointesztinális traktus autoimmun betegsége, amelyet az elfogyasztott gabonafélék (búza, rozs és árpa) tárolási fehérjeje, a glutén (magyarul siker) vált ki.^{1,2} A betegséget a vékonybél nyálkahártyájának krónikus gyulladása jellemzi, ami a bélbolyok atrófiájához és következményesen malabszorpcióhoz vezet. A cöliákiának számos manifesztációja lehet, és bármely életkorban kialakulhat. A betegség egyéb elnevezései: lisztérzékenység, nem trópusi sprue, glutén kiváltotta enteropátia, gluténszenzitív enteropátia, gluténintolerancia.

A cöliákia európai, közel-keleti, indiai, dél-amerikai és észak-afrikai népcsoportokban fordul elő;^{3,4} más ázsiai származású populációkban ritka. A betegség nagyjából az Egyesült Államok lakosságának 1%-át érin-



Illusztráció: SHUTTERSTOCK

ti.^{1,2} Ha nincsenek tünetek, vagy ha azok nagyon jellegtelenekek, az állapotot sok esetben nem diagnosztizálják, vagy csak későbbi életkorban állapítják meg a cöliákia fennállását. Valószínű, hogy a cöliákia sok esetben csak szubklinikus formában van jelen. Amint az sok más autoimmun betegségről is elmondható, a cöliákia is

kétszer-háromszor gyakoribb a nők között.⁵ Ezenkívül több specifikus populációban nagyobb az átlagosnál a cöliákia kockázata (1. táblázat).^{2,6-8} Bár az általános népesség szűrését nem javasolják, ezekben a nagy kockázatú csoportokban mindig gondolni kell a betegség lehetőségére.

Etiológia, kórélettan, kockázati tényezők

A cöliákia immunmechanizmussal jön létre. A bél nem tudja teljesen lebontani a gliadint – a glutén alkohololdékony részét –, s ez rendszerint a bél lumenében marad egészséges egyéneknél is. A cöliákiás betegek beleiben a gliadin olykor átjuthat a bélfali hámsejteken, és a genetikailag fogékony személyekben immunválaszt válthat ki. Ilyenkor a gliadin fragmentumok az antigénprezentáló sejtek DQ2 vagy DQ8 típusú 2. osztályú humán leukocita-antigénjeihez kötődnek, s ez aktiválja a bélfal nyálkahártyájában levő CD4⁺ T-sejteket. Az autoimmun aktiváció folytán a vékonybél proximális részén a bélnyálkahártya krónikus gyulladása alakul ki, ami malabszorpcióhoz vezet. A klinikai manifesztációk súlyossága részben a bél károsodásának mértékétől függ.

A felnőttekre nézve egyelőre nem alapítottak meg egyértelmű kockázati tényezőket a cöliákiával kapcsolatban, de a gyermekeknél van néhány lehetséges kockázati tényező. Ha szoptatják a csecsemőt akkor, amikor étrendjébe bevezetik a glutént, csökken a cöliákia kockázata (esélyhányados: 0,48; 95%-os MT: 0,40–0,59).⁹ Emellett úgy látszik, hogy a hosszabb ideig tartó

¹ SAINT VINCENT CSALÁDORVOSI REZIDENSKÉPZŐ, Erie (Pennsylvania, USA), ² ÉSZAK-CAROLINAI EGYETEM, ORVOSKAR, Chapel Hill (Észak-Carolina, USA)

1. táblázat. A cöliákia fokozott kockázatának kitett személyek

Csoport	A csoport hány százalékára érintett
Cöliakiás beteg elsőfokú rokona	10
Cöliakiás beteg másodfokú rokona	3–6
A következő betegségekben szenvedő személyek:	
Down-szindróma	8
Williams-szindróma	8
Turner-szindróma	6
Autoimmun pajzsmirigybetegség	3
Immunglobulin A hiány	2–8
Egyes típusú diabetes mellitus	2–5 (felnőttek)
	3–8 (gyermekek)
Általános népesség	1

Irodalmi adatok^{2,6–8} alapján

szoptatás szintén csökkenti a cöliákia kialakulásának kockázatát az élet első évében (esélyhányados: 0,66; 95%-os MT: 0,48–0,89).^{9,10} Úgy tűnik, hogy van két olyan időszak a csecsemőkornak, amikor a glutén bevezetése növeli a cöliákia kockázatát. Ha a csecsemő 3 hónapos kora előtt vagy 7 hónapos kora után kap először gluténtartalmú ételt, akkor gyakrabban alakul ki a betegség (relatív hazard: 3,98; 95%-os MT: 1,18–13,46).¹¹ Ezeknek az összefüggéseknek a mechanizmusát nem ismerjük. Nem tudjuk, hogy ha a csecsemő étrendjébe 3 és 7 hónapos kora között vezetik be a glutént, akkor ez véglegesen megelőzi-e a cöliakiát, vagy csak késlelteti a kialakulását. Végül azt is felvetették, hogy a császármetszés és a rotavírus-fertőzés is kockázati tényezője lehet a cöliákia gyermekkori kialakulásának.^{12–14}

Diagnózis

Jellegzetes panaszok és tünetek

A cöliákia klinikai manifesztációi sokfélék, és számos szervrendszert érintenek; sok beteg tünetmentes vagy csak egészen enyhe tünetei van-

nak. A manifesztációkat nagy vonalakban két csoportra lehet osztani: intesztinális és extraintesztinális manifesztációkra (2. táblázat).^{15–39} A cöliakiát a legtöbbször olyan esetekben diagnosztizálják, amikor extraintesztinális manifesztációk vannak jelen.¹⁶ A leggyakoribb intesztinális manifesztációk a hasmenés és a puffadás (3. táblázat), de az individuális panaszok és tünetek nem specifikusak.⁴⁰ Sok extraintesztinális tünet a malabszorpció következménye (pl. anémiához vezető vashiány). Úgy tűnik azonban, hogy legalább néhány extraintesztinális manifesztációért maga az autoimmun folyamat a felelős. Azok a kórállapotok és tünetek, melyekben legalább 10% a cöliákia fennállásának valószínűsége, a következők: olyan krónikus gasztrointesztinális panaszok, amelyekhez vagy a cöliákia családi anamnézise, vagy a kórtörténetben szereplő autoimmun betegség, illetve IgA-hiány társul; biopsziával igazolt dermatitis herpetiformis; krónikus hasmenés; gyermekek növekedési elmaradása; vashiányos anémia, amely refrakter az orális vaspótlásra.⁴¹

A dermatitis herpetiformis a cöliákia egyik patognomikus extraintesztinális manifesztációja, néha a bőr cöliakiájának is nevezik, mivel a bőrtünet a gluténre adott immunválasz folytán alakul ki. Ez a papulovezikuláris kiütés rendkívül erősen viszket, és az extenzor felszíneken, így a könyökön, a térden, a farpofákon és a fejbőrön található. A cöliakiás betegek mintegy 25%-a számol be róla, és a férfiak között gyakoribb, mint a nők körében.^{21,22} A dermatitis herpetiformis eseteinek kb. 80%-ában cöliakiára jellemző boholyatrófia mutatható ki a vékonybélből vett biopsziás mintában, de kezdetben csak e betegek 20%-ának vannak cöliakiában megszokott tünetei.^{23,24} A gluténnal való bőrkontaktus nem okoz ilyen kiütést, csak az emésztőrendszerbe jutott glutén. Dapsonnal kezelhető a kiütés, de a gyógyszer a bél károsodását nem előzi meg.^{25,26}

A cöliakiás gyermekeknek gasztrointesztinális tünetek lehetnek: hasmenés, hasi fájdalom, hányás, székrekedés, puffadás, növekedésbeli elmaradás.⁸ Ezek jellegzetesen 6 és 24 hónapos kor között jelentkeznek, azután, hogy a glutént bevezették az étrendbe. Csak gyermekkorban előforduló extraintesztinális tünet pl. az alacsony termet és a megkésett pubertás.⁸

Fizikális vizsgálat

A legtöbb cöliakiás betegnél a betegség „néma” formája áll fenn, ilyenkor semmit sem mutat ki a vizsgálat. Olykor kifejezett malabszorpció áll fenn, számos más klinikai tünettől, pl. testsúlycsökkenéssel, izomtömeg-csökkenéssel, sápadtsággal, sztomatitisszel és az alvadási faktorok alacsony szintje miatt kis ütésre is bekövetkező bőrvérzésekkel. Mint már

2. táblázat. A cöliákia klinikai manifesztációi

Manifesztáció	Leírás
Intesztinális	
Laktóztolerancia	A nyálkahártya károsodása miatt a beteg nem tudja megemészteni a tejet és a tejtermékeket; a nyálkahártya gyógyulása után a laktóz bevezethető az étrendbe ⁵
Malabszorpciós szindróma	Hasmenés, testsúlycsökkenés, puffadás, zsírszéklet; a cöliákiának ez a klasszikus megjelenési formája ritkább lett ¹⁶
Táplálkozási hiányállapotok	A zsírban oldódó A-, D-, E- vagy K-vitamin, illetve a B-vitaminok hiánya; romolhat a vas, a kalcium, más ásványi anyagok és a folsav felszívódása ^{17,18}
Extraintesztinális	
Anémia	A vas, a folsav és olykor a B ₁₂ -vitamin rossz felszívódása okozza; ez lehet a cöliákia első tünete; ¹⁹ krónikus cöliákiában is előfordulhat anémia ²⁰
Dermatitis herpetiformis	Autoimmun válasz az elfogyasztott gluténra, amely az extenzor felszíneken papulovezikuláris kiütésként mutatkozik; bőrbopsziával granuláris IgA-lerakódások láthatók az érintett bőrben, az írha és a felhám határán ^{21–26}
Máj és epeutak	A kezdeti diagnózis idején a felnőttek 20–40%-ánál emelkedett transzaminázszintek gluténmentes étrend hatására normalizálódnak; a primer biliáris cirrózis, az autoimmun hepatitisz és a primer szklerotizáló kolangitisz ritkább manifesztációk ^{27,28}
Egyes malignus daganatok nagyobb kockázata	Egyes limfómák, máj-epeúti és béldaganatok gyakrabban fordulnak elő; a gluténmentes étrend csökkentheti a kockázatot ^{19,29}
Neurológiai rendellenességek	Sokan beszámoltak a perifériás neuropátiával és a gluténataxiával való lehetséges kapcsolatáról; előfordulnak görcsrohamok és a kognitív funkciók romlása is ^{30–33}
Orális tünetek	Előfordulhatnak zománctefektusok, aftózus fekélyek, cheilózis, lichen planus, atrófiás glosszitisz és gyermekkorban a fogak késői előbújása ^{34,35}
Oszteoporózis	Az életkortól függetlenül a cöliákiás betegek mintegy harmadának oszteoporóziusa van, másik egyharmaduk oszteopéniás; ^{29,36} a csontvesztés fokozódása valószínűleg a kalcium és a D-vitamin csökkent felszívódásának tudható be ^{29,36} A cöliákiások körében nagyobb a csonttörések prevalenciája; ³⁷ felnőttek, újonnan diagnosztizált cöliákiás betegek esetében 1 évvel a gluténmentes étrend bevezetése után fontolóra kell venni a csontsűrűség meghatározását ³⁸
Egyéb hematológiai rendellenességek	Előfordulhat trombocitopénia, trombocitózis, leukopénia vagy hiposplénia; koagulopátia is kialakulhat (a K-vitamin-hiány miatt), de az anémiához képest ezek a rendellenességek ritkák ¹⁹
Reproduktív zavarok	Késői menarche, szekunder amenorrea, korai menopauza; terméketlenség vagy csökkent termékenység mind a férfiak, mind a nők esetében ³⁹

Irodalmi adatok^{15–39} alapján

említettük, a fizikális jelek közül leginkább a dermatitis herpetiformis utal cöliákiára.

Diagnosztikus kritériumok

A cöliákia diagnózisát szerológiai tesztek kombinációját használva, vékonybél-biopszia segítségével és a gluténmentes étrendre adott választ megfigyelve állítják fel (1. ábra).^{1,2,6,42,43} Számos szerológiai antitesttesztet lehet alkalmazni a gyaníthatóan cöliá-

kiás betegek kezdeti kivizsgálásában (4. táblázat).^{42,44,45} A natív gliadin elleni antitestek vizsgálatát ma már nem javasolják kezdeti tesztként, mivel a szenzitivitása és a specifitása nem megfelelő. Az antiendomízium antitest (EMA) tesztnek nagyobb a szenzitivitása és a specifitása, de egyben költségesebb is. A szöveti transzglutamináz (tissue transglutaminase, tTG) elleni antitestek kimutatása hasonlóan érzékeny és specifikus, de olcsóbb. Ezért jelenleg

a szerológiai diagnózis felállításához és a cöliákia monitorozásához az IgA anti-tTG tesztet ajánlják.^{42–45}

A deamidált gliadin peptidek elleni antitestek kimutatása újabb módszer azoknak a betegeknek a vizsgálatára, akiknél IgA-hiány is fennáll – ez 10–15-ször gyakoribb a cöliákiások között, mint az általános népességben.^{6,45} Ezért a kezdeti IgA anti-tTG teszt elvégzésekor tanácsos ellenőrizni a teljes IgA-szintet is.⁷ IgA-hiány

3. táblázat. A cöliákia klinikai megjelenése

Tünet	Szenzitivitás (%)	Specifititás (%)	LR+	LR-
A tünetek gyermekkor óta fennállnak	35	89	3,18	0,73
Puffadás	76	43	1,33	0,56
Testsúlycsökkenés	49	57	1,14	0,89
Étvágytalanság	20	81	1,05	0,99
Hasmenés	71	21	0,90	1,38
Hányinger	20	74	0,77	1,08
Hasi fájdalom	37	30	0,53	2,10

LR+: pozitív valószínűségi arány; LR-: negatív valószínűségi arány

Irodalmi adatok⁴⁰ alapján

esetén elvégezhető a deamidált gliadin peptidek elleni IgG antitestek kimutatása. Ha a szérumban IgA kimutatható, de a szintje alacsony, az általában nem befolyásolja a cöliákia IgA alapú szerológiai vizsgálatának pontosságát.⁴² Megjegyzendő, hogy az 5 évesnél fiatalabb gyermekek esetében, s különösen a 2 évesnél fiatalabb gyermekek között a szerológiai vizsgálat negatív eredménye kevésbé megbízható.⁴²

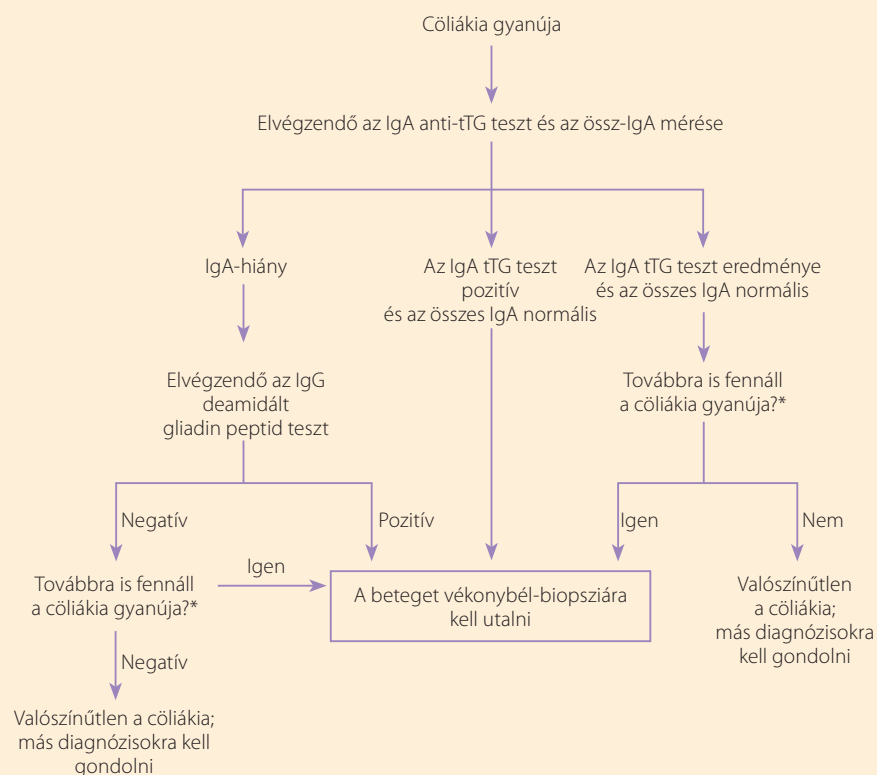
A szerológiai tesztek önmagukban nem elégségesek a cöliákia megállapításához. Általában szükség van a vékonybél szövettani vizsgálatára is. Felső endoszkópiát és biopsziát kell végezni pozitív szerológiai tesztek esetén, illetve akkor, ha a tesztek eredménye negatív volt ugyan, de továbbra is erős a cöliákia gyanúja.^{2,6,8,43} A diagnózis igazolásához az szükséges, hogy a biopsziás mintában megtalálják a vékonybélben malabszorpciót

okozó hisztopatológiai elváltozásokat (a bélbolyhok különböző mértékű atrófiáját).² A vékonybél vizsgálá-

latának szükségessége kevésbé egyértelmű a bőrbopsziás mintából immunfluoreszcens vizsgálattal igazolt dermatitis herpetiformis esetén, mivel az ilyen esetek több mint 80%-ában a vékonybél-biopszia is kóros eredményt ad.^{23,26} Emellett a European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition nemrég kiadott irányelvei szerint gyermekeknél vékonybél-biopszia nélkül is fellátható a cöliákia diagnózisa, ha fennállnak a betegségre jellemző panaszok és tünetek, és az IgA anti-tTG szint több mint tízszeresen haladja meg a referenciatartomány felső határát.⁴⁶

A téves negatív eredmények lehetősége miatt a diagnosztikus vizsgálatokat az étrendi gluténbevitel csök-

A cöliákia diagnózisának folyamata



1. ábra. A cöliákia diagnózisának algoritmus-a. tTG: szöveti transzglutamináz

Irodalmi adatok^{1,2,6,42,43} alapján

*Továbbra is felvethetik a cöliákia gyanúját bizonyos klinikai jellemzők, pl. cöliákia a családi anamnézisben, másval nem magyarázható vashiányos anémia vagy gyermek esetében növekedési elmaradás. Akkor is fennmaradhat a gyanú, ha a kezdeti vizsgálat csökkentett gluténtartalmú étrend mellett történt

4. táblázat. Diagnosztikus tesztek cöliákia gyanúja esetén

Szerológiai teszt	Szenzitivitás (%)	Specifititás (%)	LR+	LR-
Deamidált gliadin peptidek elleni IgG antitest	80	98	40	0,20
Endomízium elleni IgA antitest	>90	>95	18	<0,11
Deamidált gliadin peptidek elleni IgA antitest	88	95	17,6	0,13
Szöveti transzglutamináz elleni IgA antitest*	95–98	94–95	17,5	0,04
Natív gliadin elleni IgA antitest	80–90	85–95	8,5	0,17
Endomízium elleni IgG antitest	40	95	8	0,63
Szöveti transzglutamináz elleni IgG antitest	40	95	8	0,63
Natív gliadin elleni IgG antitest	80	80	4	0,25

Megjegyzés. A valószínűségi arányokat (LR) a szenzitivitás és a specifititás alapján számították ki. Ha a szenzitivitást és a specifitást értéktartományként adták meg, akkor a számítások az intervallum középpértéke alapján történtek

Ig: immunglobulin; LR+: pozitív valószínűségi arány; LR-: negatív valószínűségi arány

*A legtöbb esetben az IgA szöveti transzglutamináz teszt a javasolt kezdeti vizsgálat

Irodalmi adatok^{42,44,45} alapján

kentése előtt kell elvégezni. Sok beteg sajnos magától gluténmentes étrendre tér át, még mielőtt a cöliákia diagnózisa bebizonyosodott volna. Súlyos cöliákiában ez valószínűleg csak minimálisan befolyásolja a szerológiai tesztek és a biopszia eredményeit, ha a tesztek a gluténmentes étrend bevezetését követő 2 hónapon belül elvégzik.¹⁵ A hatás azonban függ attól, hogy mióta diétázik az illető, és mennyire szigorúan tartja magát a gluténmentes étrendhez. Ha a szerológiai tesztek pozitívak voltak, és a vékonybél-biopszia alapján felállították a cöliákia diagnózisát, akkor gluténmentes diétát kell előírni. A gluténmentes étrend bevezetése után 6–12 hónappal többnyire már normális antitest-eredményeket kapunk. Immunszuppresszív gyógyszer előzetes szedése miatt is kaphatunk téves negatív eredményt.⁶

Genetikai vizsgálat

A cöliákiás betegek több mint 99%-ánál megtalálható a DQ2 és/vagy a DQ8 HLA allél.⁵ Valószínűtlen

a cöliákia, ha e haplotípusok egyike sincs jelen (a negatív prediktív érték közel 100%).⁴⁷ A genetikai vizsgálatot ritkán alkalmazzák, de olykor hasznos lehet: kizárhatja a betegséget, ha a többi vizsgálati eredmény nem egyértelmű. A DQ2 és a DQ8 allélok az általános, nem cöliákiás populá-

5. táblázat. A nem cöliákia okozta bélbóly-atrófia differenciáldiagnózisa

Autoimmun enteropátia
Besugárzásos enteritisz
Crohn-betegség
Eozinofil sejtes gasztroenteritisz
Giardiázis
HIV-enteropátia
Intesztinális limfóma
Kollagén sprue
Közönséges variábilis immundeficiencia
Táplálékintolerancia (pl. tej, szója, csirkehús, tonhal)
Trópusi sprue
Tuberkulózis
Whipple-kór
Zollinger–Ellison-szindróma

Green PH, Cellier C, 2007⁷ nyomán, a jogtulajdonos engedélyével

ció 25–30%-ában megtalálhatók, de hordozóiknak csak mintegy 4%-a lesz cöliákiás.^{48,49} Ezért ez a vizsgálat nem használható önmagában a cöliákia megállapítására és véletlenszerűen kiválasztott személyek cöliákiára való genetikai fogékonyságának meghatározására.¹⁸

Differenciáldiagnózis

A bélbólyok atrófiája a biopsziás mintában nem specifikus a cöliákiára. Ezért ha a beteg nem reagál a gluténmentes étrendre, akkor a cöliákia diagnózisát újra kell gondolni. Az 5. táblázat felsorol néhány alternatív diagnózist.³ Ilyen esetekben célszerű gasztroenterológushoz küldeni a beteget.

Kezelés

A rendellenes immunreakcióért felelős antigén eltávolítása jellemzően megszünteti a cöliákia manifesztációit. A kezelés ezért az élethosszig tartó gluténmentes étrend^{1,2,6,8,43} (6. táblázat). Tünetekkel járó cöliákiában a gluténmentes étrend javítja a betegek életminőségét.^{50,51} Mivel az étkezési glutén megtalálható a búzában, a rozsban és az árpában, ez a diéta bonyolult és nehezen betartható. Úgy találták, hogy a napi gluténbevitelnek biztosan 50 mg alatt kell lennie ahhoz, hogy a bélgyulladás megszűnjön.⁵²

Az étrendi tanácsadás középpontjában a glutén rejtett forrásainak, a kiegyensúlyozott étrendnek, az élelmiszercímkék elolvasására vonatkozó figyelemfelhívásnak kell állnia, és a tanácsadásnak ki kell terjednie az élelmiszer-vásárlásra, az éttermi és az utazás közbeni étkezésre is. Szükség lehet az étrend ásványi anyagokkal és vitaminokkal való kiegészítésére. A diéta többre kerül

6. táblázat. A gluténmentes étrend alapjai**Kerülendő gabonafélék**

Árpa (beleértve a malátát), rozs, búza (beleértve a kamutbúzát, búzadarát, tönkölyt, tritikálét)

Fogyasztható (gluténmentes) gabonafélék

Amaránt, hajdina, kukorica, köles, zab, quinoa, rizs, cirok, teff

Gluténmentes keményítőforrások a liszt helyettesítésére

Gabonamagvak: amaránt, hajdina, kukorica, köles, quinoa, cirok, teff, rizs, montina

Hüvelyesek: csicszeriborsó, babfélék, lencse, amerikaimogyoró, szója

Diófélék: mandula, kesudió, gesztenye, mogyoró, dió

Olajos magvak: lenmag, tökmag, napraforgómag

Gumók: nyílgöyökér, mexikói tarlórépa (jicama), burgonya, tapióka, tarógyökér

Green PH, Cellier C, 2007² nyomán, a jogtulajdonos engedélyével

a szokásos étrendnél. Az internet segítségével könnyebben megtalálhatók a gluténmentes ételeket árusító cégek, és sok élelmiszerbolt figyel ma már az USA-ban arra, hogy az élelmiszerek gluténmentes változatát is árusítsa. A színhúsok, az adalék nélküli tejtermékek, a gyümölcsök és a zöldségek gluténmentesek. Régebben azt hitték, hogy a zab is kiváltja a cöliákiát, a vizsgálatok azonban kimutatták, hogy mérsékelt mennyiségben a zab biztonságosan fogyasztható, és cöliákiában előnyös lehet, ha része az étrendnek.^{53–55} A National Institutes of Health konszenzuskonferenciája létrehozott a cöliákia angol nevéből egy mnemotechnikai kifejezést, amely azt fejezi ki, hogy miként kell kezelni a betegséget.¹ Ennek alapján a kezelés elemei: konzultáció szakképzett dietetikussal, élethossziglani adherencia a gluténmentes étrendhez, a táplálkozási hiányállapotok felismerése és kezelése, támogató csoporttal való kapcsolat biztosítása és folyamatos követés. Nem minden beteg igényli e kezelés valamennyi elemét (pl. a dietetikust vagy a támogató csoportot), de ezek a tényezők hasznosak lehetnek, különösen azok számára, akiknek nehézséget jelent az étrend betartása.

Nem javasolható, hogy a beteg empirikusan, biopszia nélkül megpróbálkozzon a gluténmentes étrenddel, mivel más betegségek (pl. irritábilis bél szindróma, reflux, funkcionális diszpepszia) is javulhatnak e diéta hatására. Az egyik vizsgálatban azt találták, hogy a glutén elhagyására mutató pozitív prediktív értéke csak 36%.⁵⁶ Bár léteznek otthon használható tesztek, amelyek a cöliákiára jellemző tTG elleni antitesteket mutatják ki, mind az orvosokat, mind a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy ne diagnosztizáljanak cöliákiát pusztán ezek alapján, a betegséget alátámasztó vékonybél-biopszia nélkül.⁵⁷

Prognózis

Bár a szövettani javulás hónapokba vagy évekbe telhet, azokban az esetekben, amikor a beteg betartja a gluténmentes étrendet, mintegy 95%-os valószínűséggel heteken belül bekövetkezik a klinikai javulás.³ A betegek együttműködése azonban gyakran rossz.⁵⁸ Ha kb. 6 hónapon belül nem csökken az IgA anti-tTG antitestek szérumszintje, az azt jelzi, hogy a beteg továbbra is fogyaszt glutént.⁵⁹

A betegeknek és családjaiknak gyakori diétás tanácsadásra lehet szükségük, sok esetben az együttműködési készségük felmérése is indokolt. A támogató csoportok hasznosak lehetnek, segíthetik az étrend betartását. Az endoszkópos vizsgálatok rutinszerű ismétlésére nincs szükség, de az antitest-meghatározásokat az értékek normalizálódásáig célszerű 3–6 havonta ismételni.⁶ Ha a beteg 6–12 hónapig megfelelően étkezik, és az antitestek szintje mégsem csökken, fontolóra kell venni a biopszia megismétlését.⁶ Több irányelv is létezik a cöliákiás betegek monitorozására vonatkozóan.^{1,6,8} E krónikus betegség gyakorta jár együtt depresszióval, ennek tüneteire nézve rutinszerűen ellenőrizni, s szükség esetén megfelelően kezelni kell a beteget.⁶⁰ A cöliákiás betegek mintegy 5%-a refrakter a gluténmentes étrendre.^{3,15} Őket gastroenterológushoz kell küldeni a diagnózis revíziójára és más típusú, erélyesebb kezelés – pl. kortikoszteroid vagy immunmoduláns gyógyszer (azathioprin, 6-merkaptopurin, cyclosporin) – elbírálására.^{61,62}

Az adatok forrása. A szerzők a következő adatbázisokban folytattak keresést celiac disease kulcsszóval: PubMed, Agency for Healthcare Research and Quality Guidelines and Evidence Reports, Essential Evidence Plus, MD Consult, National Guideline Clearinghouse és UpToDate. A keresés eredményei metaanalízisek, randomizált, kontrollcsoportos vizsgálatok, klinikai vizsgálatok és áttekintések lehettek. A keresés időpontja: 2013. július 25.

CELIAC DISEASE: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT • VOL 89 / NO 2 / JANUARY 15, 2014 / AMERICAN FAMILY PHYSICIAN

Levelezési cím: tpekowski@svhs.org.
Különlenyomatot a szerzők nem küldenek

Irodalom:

1. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. NIH Consensus State Sci Statements 2004;21(1):1–23

2. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology 2006;131(6):1977–1980

3. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357(17):1731–1743
4. Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring. *Mol Diagn Ther* 2008;12(5):289–298
5. Gasbarrini G, Malandrino N, Giorgio V, et al. Celiac disease: what's new about it? *Dig Dis* 2008;26(2):121–127
6. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131(6):1981–2002
7. Ludvigsson JF, Green PH. Clinical management of coeliac disease. *J Intern Med* 2011;269(6):560–571
8. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. 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):1–19
9. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006;91(1):39–43
10. Radlovic NP, Mladenovic MM, Lekovic ZM, Stojic ZM, Radlovic VN. Influence of early feeding practices on celiac disease in infants. *Croat Med J* 2010;51(5):417–422
11. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005;293(19):2343–2351
12. Decker E, Engelmann G, Findeisen A, et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* 2010;125(6):e1433–e1440.
13. Mårild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology* 2012;142(1):39–45.e3
14. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2333–2340
15. Crowe SE. In the clinic. Celiac disease. *Ann Intern Med* 2011;154(9):ITC5-1–ITC5-15
16. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006;119(4):355.e9–14
17. García-Manzanares A, Lucendo AJ. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutr Clin Pract* 2011;26(2):163–173
18. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(9):1042–1066
19. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109(2):412–421
20. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007;82(11):996–1000
21. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(6):1017–1024
22. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(1):13–20
23. Gawkrödger DJ, Blackwell JN, Gilmour HM, Rifkind EA, Heading RC, Barnetson RS. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984;25(2):151–157
24. Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(3 pt 2):371–383
25. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994;131(4):541–545
26. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part II. Diagnosis, management, and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(6):1027–1033
27. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007;46(5):1650–1658
28. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(1):33–40
29. Goddard CJ, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J* 2006;82(973):705–712
30. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2008;22(11):909–911
31. Grossman G. Neurological complications of coeliac disease: what is the evidence? *Pract Neurol* 2008;8(2):77–89
32. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010;9(3):318–330
33. Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(8):700–707
34. Pastore L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Lo Muzio L. Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(3):224–232
35. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc* 2011;77:b39
36. Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int* 2008;19(12):1705–1716
37. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smeucol E, Mauriño E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008;40(1):46–53
38. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124(3):791–794
39. Soni S, Badawy SZ. Celiac disease and its effect on human reproduction: a review. *J Reprod Med* 2010;55(1-2):3–8
40. Vogelsang H, et al. Screening for celiac disease: a prospective study on the value of noninvasive tests. *Am J Gastroenterol* 1995;90(3):394–398
41. Leffler D. Celiac disease diagnosis and management: a 46-year-old woman with anemia. *JAMA* 2011;306(14):1582–1592
42. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105(12):2520–2524
43. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):656–676
44. Reddick BK, Crowell K, Fu B. Clinical inquiries: What blood tests help diagnose celiac disease? *J Fam Pract* 2006;55(12):1088,1090,1093
45. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(1):73–81
46. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease [published correction appears in *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(4):572]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136–160
47. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(9):843–851
48. Pietzak MM, Schofield TC, McGinniss MJ, Nakamura RM. Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(9):966–971
49. Tjon JM, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics* 2010;62(10):641–651
50. Ukkola A, Mäki M, Kurppa K, et al. Diet improves perception of health and well-being in symptomatic, but not asymptomatic, patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(2):118–123
51. Nachman F, Mauriño E, Vázquez H, et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis* 2009;41(1):15–25
52. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):160–166
53. Haboubi NY, Taylor S, Jones S. Coeliac disease and oats: a systematic review. *Postgrad Med J* 2006;82(972):672–678
54. Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, et al. Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: a systematic review. *Adv Food Nutr Res* 2009;57:235–285
55. Garsed K, Scott BB. Can oats be taken in a gluten-free diet? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(2):171–178
56. Campanella J, et al. Clinical response to gluten withdrawal is not an indicator of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(11):1311–1314
57. Rashid M, et al. Home blood testing for celiac disease: recommendations for management [published correction appears in *Can Fam Physician*. 2009;55(4):352]. *Can Fam Physician* 2009;55(2):151–153
58. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(4):315–330
59. Selimoglu MA, Karabiber H. Celiac disease: prevention and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(1):4–8
60. Smith DF, Gerdes LU. Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125(3):189–193
61. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009;136(1):81–90
62. Rubio-Tapia A, et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology* 2009;136(1):99–107

Mesulid®

nimeszulid

GRANULÁTUM
formátumban is!



Mert az akut fájdalom oltásában nincs vesztegetni való idő!

GYORS

A MESULID® már 15 perc elteltével szignifikánsan csökkenti a hyperalgéziát!¹

EREDMÉNYES

A nimeszulid különösen hatékony és gyors gyulladáscsökkentő fájdalom esetén.³

KOMPLEX

Egyedülállóan komplex hatásmechanizmus.^{4,5,6,7}

JÓL TOLERÁLHATÓ

A MESULID® szignifikánsan jobbnak bizonyult tolerabilitási szempontból, mint a diklofenák.²



Irodalom 1. Sandrini G. et al. The effectiveness of nimesulide in pain. A neurophysiological study in humans. *Drugs of today* 2001; 37 (Suppl B): 21-29 2. Wober W. Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide. *Rheumatology* 1999; 38 (Suppl 1): 33-38 3. Rainsford K.D. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Current Medical Research and Opinion*® Vol. 22, No. 6, 2006, 1161-1170 4. Bennett A., Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp Opin Pharmacother* 2000; 1(2): 277-286 5. Pelletier, J.P. et al. Effect of nimesulide on glucocorticoid receptor activity in human synovial fibroblasts. *Rheumatology* 1999; 38 (suppl. 1): 11-13 6. Rossini G. et al. New data concerning the anti-inflammatory and antithrombotic activity of nimesulide. *Drugs* (1993) 46 (Suppl 1): 22-28 7. Sena GF. et al. Antithrombotic activity of nimesulide, a non-steroidal anti-inflammatory drug. *Allergy and Clin Immunol.* (1993) 9 (1), part 2 (abstract)

Mesulid 100 mg tabletta, Mesulid 50 mg/g granulátum

ATC kód: M01AX17

Rövidített alkalmazási előírás: Hatóanyag: 100 mg nimeszulid tablettánként. 50 mg nimeszulid 1 g granulátumban (2 g granulátum, 100 mg nimeszulid tasakonként). **Segédanyagok:** *tableta:* hidroxipropilcellulóz, magnézium-sztearát, doksizát-nátrium, hidrogénezett növényi olaj, karboximetil-keményítő-nátrium, mikrokristályos cellulóz, 153,7 mg laktóz-monohidrát. *granulátum:* cetomakrogol 1000, vízmentes citromsav, narancs aroma (BE-15469), kukoricakeményítő, porlasztva szárított glikóz oldat, szacharóz. **Terápiás javallatok:** Akut fájdalom kezelése. Primer dysmenorrhoea. A nimeszulid kizárólag második vonalbeli kezelésként írható fel. **Adagolás és az alkalmazás módja:** A nimeszulid-kezelés maximális időtartama 15 nap. **Felnőttek, serdülők (12–18 éves korig), időskorúak:** 100 mg (1 tabletta, vagy 1 tasak) naponta kétszer étkezés után alkalmazva. **Károsodott veseműködés:** enyhe és mérsékelt vesekárosodásban nem szükséges a dózist módosítani, súlyos vesekárosodás esetén ellenjavallt. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Az anamnézisében acetilszalicilsavval vagy más nem-steroid gyulladáscsökkentőkkel szembeni túlérzékenységi reakció (pl. bronchospasmus, rhinitis, urticaria). Az anamnézisében nimeszulid okozta hepatotoxikus mellékhatás. Egyéb, potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás. Alkoholizmus, gyógyszerfüggőség. Korábbi NSAID kezelés kapcsán fellépő gastrointestinális vérzés vagy perforatio a körülményben. Aktív vagy a körülményben szereplő visszatérő peptikus fekély/vérzés (bizonyított fekély vagy vérzés két vagy több megkülönböztethető epizóddal). Cerebrovasculáris vérzés, vagy más vérzés, vagy vérzési rendellenesség. Súlyos vérértelenség. Súlyos szívelégtelenség. Súlyos vesekárosodás. Májkárosodás. Láz és/vagy influenzaszerű tüneteket mutató betegek. 12 éves kor alatti gyermekek. A terhesség harmadik trimesztere és szoptatás (lásd 4.6 és 5.3 pont). **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Májkárosodásra utaló tünetek, gastrointestinális hatások, cardiovascularis és cerebrovasculáris hatások, renális hatások, bőreakciók esetén lásd az alkalmazási előírás! **Gyógyszerköcsönhatásokat és egyéb interakciókat, mellékhatásokat:** lásd az alkalmazási előírásban! **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** CSC Pharmaceuticals Handels GmbH, Gewerbestrasse 18-20, A-2102 Bisamberg, Ausztria. **Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).** OGYI-T-6459/01 (Mesulid 100 mg tabletta), OGYI-T-6459/02 (Mesulid 50 mg/g granulátum) **Az alkalmazási előírás ellenőrzésének dátuma:** 2013. április 14. **A gyógyszer felírása előtt olvassa el a teljes alkalmazási előírást!** Mesulid 100 mg tabletta, 30x Fogyasztói ár*: 1371 Ft Normatív támogatás (25%)*: 318 Ft Normatív térítési díj*: 1053 Ft Mesulid 50 mg/g granulátum, 30x Fogyasztói ár*: 1371 Ft Normatív támogatás (25%)*: 318 Ft Normatív térítési díj*: 1053 Ft. **A dokumentum lezárásának időpontja:** 2014. május 14. * Forrás: www.oep.hu



Képviselet: Angelini Pharma Magyarország Kft.

1118 Budapest, Dayka Gábor u. 3., 214-215. számú iroda, Tel.: +36 1 336 1614, Fax: +36 1 326 2200, E-mail: office@csc-pharma.hu

Kommentár

A cöliákia diagnózisa és kezelése

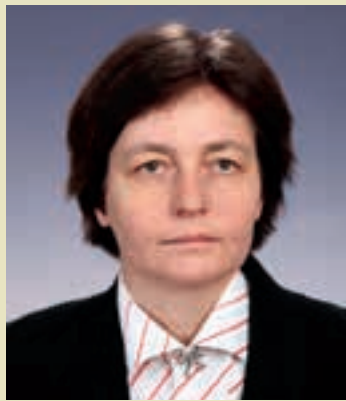
A cöliákia hazánkban is nagyon gyakori megbetegedés, minden 80–100. embert érinti, így minden orvos találkozik ezekkel a betegekkel. Ez az általános orvosoknak szóló összefoglaló ismét felhívja a figyelmet a legfontosabb tünetekre és jelekre, melyek a diagnózishoz segíthetnek. Részletesen foglalkozik a diagnózis felállítása utáni teendőkkel is. Az Egyesült Államokban az utóbbi évtizedben vált nyilvánvalóvá, hogy ez a kórállapot milyen gyakori, és több menedzsment jellegű ténykedést is igényel az orvosoktól, amire megfelelően fel kell készíteni őket. Korábban úgy gondolták, hogy ott eltűnt ez a betegség, mivel a súlyos, kórházi kezelést igénylő, generalizált felszívódási zavar ritkává vált, ezért a cikk igyekszik bemutatni, hogy számos, felszívódási zavarra visszavezethető, klasszikus vagy enyhe tünet is lehet a cöliákia jele.

A leggyakoribb tünetek napjainkban

A cikkben említettek mellett fontos megjegyezni, hogy manapság számos olyan tünet lehet a cöliákia vezető tünete, melyet korábban nem tartottak elég súlyosnak ahhoz, hogy a beteget tovább vizsgálják, vagy hogy azt felszívódási zavar következményének tartsák. Ilyenek a visszatérő haspuffadás, jellegtelen bőrtünetek, csonttritkulás, hajhullás, fáradékony-ság, infertilitás stb. Számos betegnek nincs szubjektív panasa, annak ellenére, hogy zajlik a betegségre jellemző autoimmun folyamat, antitestek termelődnek a szöveti transzglutamináz enzim ellen (anti-tTG antitestek), és a vékonybélben az atrófia már észlelhető. Ezt gyakran szubklinikus

vagy „néma” formának nevezik, ám semmiképp sem állítható, hogy enyhébb megbetegedésről lenne szó.

A cöliakiás gluténintoleranciának nincsenek fokozatai, a kevés tünettel jelentkező beteg éppúgy intoleráns, mint az, akinél súlyos malabszorpciós tünetegyüttest találunk, és hasonlóak lehetnek a szövődmények is: tumo-



Dr. Korponay-Szabó Ilma

Az MTA doktora. Egyetemi docens,
Debreceni Egyetem, Gyermekgyógyászati Intézet.
Főorvos, Heim Pál Gyermekkórház,
Coeliakia Centrum, Budapest

rok, neurodegeneráció, csonttörések, végstádiumú parenchimas betegségek (máj-, szív-, veseelégtelenség, inzulinhiányos diabétesz). Ezekben az érintett szervekben is kimutathatók az anti-tTG antitestek, melyekről az utóbbi évek kísérletes vizsgálatai kimutatták, hogy biológiailag aktívak és a kiserek falában rakódnak le.

In vitro vizsgálatokban az anti-tTG antitestek gátolják az endotél sejtek differenciálódását. Valószínűleg ezzel a mechanizmussal okozzák a boholyatrófiát a vékonybélben és a többi szerv károsodását, azonban a glutén által közvetlenül okozott gyulladás is jelentős lehet.

A cöliákia mai európai szemlélete már elszakad a malabszorpció keresésétől, és a betegséget szisztémás auto-

immun betegségként definiálja (lásd a cikk irodalomjegyzékében a 46. hivatkozást).

Új diagnosztikus vizsgálatok

A cöliákia felismerésére elsősorban szérumanititest-vizsgálatokat alkalmazunk, ezekkel válogatjuk ki a beteget a felső endoszkópia, a szövettani vizsgálat elvégzésére. Az IgA anti-tTG antitestek kimutatása a legelterjedtebb, hazánkban is széles körben elérhető. Ugyanezt az antitestet mutatja ki az endomízium elleni antitest vizsgálata, melyet szövetszöveten végeznek immunfluoreszcens módszerrel (speciális mikroszkópot igényel). A két vizsgálati eljárás eredményei hasonlóak, IgA-hiány esetén IgG-változatban is végezhető, de az technikailag bonyolultabb. Ezért újabb vizsgálatnak a deamidált gliadin peptidek elleni antitestek meghatározását ajánlották, ezeknek az IgG formája is viszonylag könnyen mérhető. Bár gliadin elleni antitesteket több mint 50 éve mérnek diagnosztikus céllal, a natív (nem deamidált) peptidek elleni antitestek mérése diagnosztikusan nem előnyös: egészséges embernél is jelen lehetnek, és nem csak HLA-DQ2- és HLA-DQ8-hordozóknál, ugyanakkor nem minden cöliakiás betegnél mérhető. A deamidált gliadin peptideket a tTG enzim hozza létre a natív peptidekből, és a gliadinnak ez a formája az, amire az immunreakció irányul. Ezért a deamidált gliadin peptid antigénnel végzett antitestmérések megbízhatósága megközelíti az anti-tTG antitest mérésének megbízhatóságát 2 évesnél idősebb gyermekek és a felnőttek esetében.

Sajnos csecsemőkorban, a gluténfogyasztás megkezdése körüli időszakban ezek az antitestek átmenetileg egészséges egyénekben is termelődnek,

így ebben az életkorban félrevezetőek lehetnek. Felnőttkorban gyakrabban pozitív a deamidált gliadin peptid antitest teszt rosszul diétázó betegek-nél vagy akkor, ha az anti-tTG antitest a diéta előtt sem volt kimutatható a vérből. Ennek az az oka, hogy a tTG enzim sok szervben előfordul (vékonybél, idegrendszer, máj, szív, vese, izmok, hasnyálmirigy), az antitestek pedig ezekbe kötődve már nem keringenek. A deamidált peptidek elleni antitesteknek azonban nincs szöveti targetjük, így jobban kimutathatók maradhatnak hosszabban fennálló betegségfolyamat során vagy IgA-hiány esetén.

A cikk említi, hogy a gyermekek szerológiai értékelése bizonyos életkor alatt nehezebb lehet, ez azonban nem igaz azokra az esetekre, ahol az anti-tTG, illetve az endomízium elleni antitest meghatározása pozitív eredményt ad. Ezek a leletek éppoly megbízhatóak a kisgyermekeknél, mint későbbi életkorban. Kétségtől bizonyos időnek el kell telnie, amíg a gluténfogyasztás megkezdése után a vérben kimutathatóvá válnak az antitestek, de itt annak is szerepe van, hogy a gyermek mikortól és milyen mennyiségben kapott már glutént. Főleg a már diétázó cöliakiás betegek családjában, gyermekeiknél alacsony lehet a gluténexpozíció, így előfordulhat, hogy az antitestek termelődése csak akkor ér el kimutatható mértéket, amikor a gyermek már közösségbe jár. Ennek ellenére egy nagy, prospektív európai követéses vizsgálatban úgy találtuk, hogy az anti-tTG antitest szérumbeli megjelenése még az ilyen gyermekek esetében is nagyon érzékeny és megbízható, már korábban jelzi a cöliákia kialakulását, mint a tünetek, melyek jó ideig teljesen hiányozhatnak. Célszerű ezért a veszé-

lyeztetett csoportokban, családokban a gyermekeket legalább 6 éves korig követni, és korábbi negatív eredmény esetén az antitestek kimutatását megismételni.

A szérum anti-tTG antitest magas értékei korrelálnak a vékonybélben kialakult boholyatrófia súlyosságával. Ez ad módot arra, hogy a European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHN) új irányelvei alapján gyermekeknél, cöliakiának megfelelő klinikai tünetek megléte és HLA-DQ2 vagy DQ8 genetikai adottság esetén a normál felső határának tízszeresét meghaladó anti-tTG antitest szintek esetében a szakorvos szövettani vizsgálat mellőzésével is véglegesíthesse a cöliákia diagnózisát. Ebben az életkorban a felső endoszkópia elvégzéséhez általában altatásra és kórházi felvételre van szükség, ami a szövettani vizsgálatot invazívabb eljárássá teszi, mint a felnőtteknél. Ennek megfelelően sokszor a szülők hozzájárulását is nehezebb megszerezni. Az új irányelv felhívja a figyelmet arra, hogy a noninvazív diagnózis választásához további kritériumoknak is teljesülniük kell, többek között második vérvétellel és az endomízium elleni antitest kimutatásával meg kell győződni az anti-tTG antitest kimutatás pozitív eredménynek helyességéről, és a gondozás várható kimenetelét a szülőkkal meg kell beszélni. Ha ugyanis a szülők nem tudják így elfogadni a diagnózist és az életre szóló gluténmentes diéta szükségességét, jobb elvégezni a szövettani vizsgálatot az elején, máskülönben nagy a valószínűsége annak, hogy a diétás adherencia nem lesz megfelelő, vagy hogy a szülők másutt kérnek újabb véleményt, miután az előzetes diéta esetleg erősen csökkenti a vizsgálatok értékelhetőségét. Egyelőre

úgy tűnik, hogy a deamidált gliadin peptidek elleni antitestek magas szérumszintje nem használható az anti-tTG antitesthez hasonlóan a cöliákia noninvazív diagnózisához, mert a korai, nem cöliakiás gliadin peptid elleni antitestválasz is lehet magas.

Gluténmentes diéta

A cikk kitér arra, hogy milyen következményei lehetnek a szakszerű diagnózis nélkül elkezdett gluténmentes étkezésnek. Mivel az antitestek szintje már hetek alatt jelentősen csökkenhet, semmiképp sem tanácsolható a diéta elkezdése a biopszia vagy a noninvazív megerősítő vizsgálatok előtt, sőt a beteget, illetve a szülőt külön figyelmeztetni kell arra, hogy még csak ne is csökkentse a gluténbevitelt. Így is gyakran tapasztaljuk, hogy a szérumantitestek mennyisége a biopszia idejére jelentősen csökken, különösen akkor, ha hosszú az előjegyzési idő. Az időfaktor nagyon fontos a cöliákia hathatós bizonyításához, ezért ezeket a vizsgálatokat rövid határidővel, prioritással kell elvégezni.

A gluténmentes diéta újabban több országban divatba jött, számosan azt állítják, hogy hasi vagy más panaszait megszünteti. Az Egyesült Államokban jelenleg a népesség 7%-a alkalmaz magától gluténmentes étrendet. Az „új kórkép” a nem cöliakiás gluténszenzitivitás nevet kapta, jóllehet semmiféle bizonyíték nincs arra, hogy a gluténnek itt valóban oki szerepe lenne, és a mechanizmus sem tisztázott. Az is lehet, hogy a gabonafélékből készített ételek más alkotórészei felelősek a panaszokért. Többnyire hasi puffadásról, fájdalomról, migrénről, fáradtságról van szó. Az állapotnak jelenleg nincs biomarkere, így nehezen lehet korrekt módon megállapítani, többnyire kettős vak, placebo-

kontrollós terhelésre van szükség. Egyesek a gliadin elleni antitestek alapján mondják ki ezt a diagnózist, de ezek szerepe nem nyert bizonyítást. Általában a betegek maguktól kezdenek gluténmentes diétát, ezért a cöliákia kizárása is nehéz. Segíthet viszont a HLA-DQ2 vagy -DQ8 kimutatása, mivel ezek hiánya kizárja a cöliákia diagnózisát.

Alternatív kezelés? Megelőzés?

A gluténmentes diéta betartása nem könnyű, de jelenleg csak a diétás kezelés hatásosságára van bizonyíték. A cikk említi, hogy 50 mg napi gluténbevitel felett már számolni kell a vékonybél-károsodás nem megfelelő javulásával, azt azonban nem lehet megállapítani, hogy egyedileg ennél kisebb mennyiségek mennyire tolerálhatók. Ezért minden cöliakiás betegnek pontos és szigorú gluténmentes diétát kell előírni, és segíteni kell nekik abban, hogy ezt be is tudják tartani. Egyértelmű, hogy nem lehet egy ártalmatlannak minősíthető mennyiséget kititálni.

Gyermekkori diagnózis esetén ma Magyarországon 90% feletti adherencia és tartós szeronegativitás érhető el. A serdülőkor után és felnőttkorban is viszonylag jó a diétás adherencia, általában 70–80% feletti. Ezzel szemben az Egyesült Államokban 40% körüli adherenciával számolnak, ebből is ered a cikk meglehetősen pesszimista álláspontja és az a törekvés, hogy alternatív kezelési módokat találjanak. Ez a törekvés érthetően az Egyesült Államokban a legerősebb. Erről a cikk nem beszél, feltehetően azért, mert nincs még hűmán vizsgálat, amely az ilyen kezelési módok tartós hatásosságát igazolta volna. A természetgyógyászati kezelések egyértelműen hatástalanok,

a diéta abbahagyása után az immunreakció és a bélkárosodás visszatér. A kutatás olyan gluténbontó enzimeket igyekszik kifejleszteni, amelyek az ételekhez adagolva alkalmazhatók, ám ezek gluténbontó kapacitása limitáltnak látszik. Ezért elsősorban a nem tudatos, készételekben előforduló gluténszennyezések hatásainak kivédésére jönnek szóba, és nem a gluténmentes diéta valódi alternatívájaként.

Még ma is fontos kérdés, hogy a cöliákia megelőzhető-e a korai csecsemőtáplálással. Az újabb prospektív vizsgálatok nem igazolták sem az anyatej korábban feltételezett védő hatását, sem a gluténbevitel idejének lényeges szerepét. Az sem dőlt még el, hogy a glutén által okozott késői károsodások, autoimmun folyamatok kivédhetőek-e a népesség korai szűrésével.

Mi történik, ha a beteg nem reagál a gluténmentes diétára?

A cikk említi, hogy ilyen esetekben a gluténmentes diétánál erősebb kezelés jön szóba, ezt azonban pontosítani kell, ahogy azt a kijelentést is, hogy diétára refrakter állapot a betegek 5%-ánál fordul elő. Az igazi refrakter sprue ennél sokkal ritkább, de az Egyesült Államokban a betegek diétás adherenciája lényegesen rosszabb, mint nálunk, így ez a kérdés sokkal több alkalommal merül fel. Az első kérdés az, hogy a tünetek maradnak-e fenn, a szerológiai leletek nem javulnak-e, vagy a vékonybél szövettani állapota marad-e kóros. Ha a tünetek fennmaradnak, de a tTG elleni antitestek szintje és a szövettani kép az elvárható mértékben javul, akkor elsősorban más okra kell gondolni, pl. irritábilis bél szindrómára vagy refluxbetegségre, és azt kell kezelni.

Ha az antitestek szérumszintje nem csökken, akkor diétahibák okozzák a károsodások fennmaradását, tehát nem refrakter cöliakiáról van szó (a cöliákia mindig gluténdependens), hanem nonadherenciáról.

Az igazi refrakter állapotot ezért megkülönböztetésül refrakter sprue-nak nevezik. Ilyenkor a szérumantitestek szinte mindig negatívak, de a vékonybélben a boholyatrófia továbbra is perzisztál, és nem ritka a súlyos formában fennálló malabszorpció, mely a beteg halálához is vezethet. A refrakter állapot lehet primer, vagy átmeneti kedvező diétás válasz után szekunder. A primer refrakter sprue, főként ha sosem voltak kimutathatók jellemző cöliákia-antitestek a beteg vérében előzőleg sem, lehet más kórkép, pl. ritka immundefektus, autoimmun enteropátia, malignus állapot, limfóma, ezért igényelhet immunszuppresszív kezelést. A szekunder refrakter állapotok alapja többnyire kóros T-limfociták jelenléte a vékonybélben, ami premalignus állapotnak felel meg, és a II. típus gyakran limfómába megy át. Ezeknek a T-sejteknek a felszínéről hiányoznak a szokásos CD3 markerek, és glutén nélkül is szaporodnak, illetve gyulladást tartanak fenn a vékonybélben, talán az évtizedekig fennálló fokozott immunreakció következményeként. Ezért van szükség ilyenkor is gyakran agresszív, antitumor jellegű kezelésre, újabban csontvelő-transzplantáció is eredményes lehet. Magát a cöliakiát azonban nem kezeljük kortikoszteroiddal vagy immunmodulánsokkal, ha a beteg diétás együttműködésének hiánya miatt marad el a javulás.