Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
Coeliakiáról

Készítette: *A Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium*

Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórháztechnikai Intézet

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

Alapellátás és szakellátás.
A coeliakia életre szóló gluten-intolerancia, melynek jellegzetességei, kezelési elvei a gyermek- és felnőttkorban azonosak.

2. A protokoll bevezetésének alapfeltétele

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

3. Definíció

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

3.1. Kiváltó tényezők

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

3.2. Kockázati tényezők

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

4. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

A klinikai megjelenési formák gyakorisága az elmúlt évtizedek során megváltozott. [I][1,2,4]
A betegek többnyire enyhe emésztési panaszok, fáradékonyság miatt fordulnak orvoshoz. A korábban jellemzőnek tartott malabsorptios tünetegyüttes (hasmenés, haspuffadás, zsírszékelés, fogyás, vékony végtagok, rossz turgor, apathiás viselkedés, hypoproteinaemia, K-vitamin hiányos vérzékenység) csak a betegek igen kis hányadánál alakul ki. A leggyakoribb klinikai megjelenési forma napjainkban minden életkorban a szekunder laktóz emésztési zavar és a vashiány. Gyakori a lassú ütemű szomatikus fejlődés és a kortársakhoz képest kisebb testméretek.
A betegek jelentős részének nincs emésztőszervi tünete, a betegség extraintestinalis problémával (viszkető bőrtünet, máj-, vesebetegség, osteoporosis, cerebelláris ataxia, infertilitás, malignus betegségek) vagy második autoimmun betegséggel (1-es típusú diabetes mellitus, pajzsmirigybetegségek, Sjögren syndroma) manifesztálódik.[5,12]
Coeliakia jellegzetes vékonybélkárosodással klinikai tünetek nélkül is fennállhat. [I][2,13]

5. A betegség leírása

5.1. Érintett szervrendszerek

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

- Emésztőrendszer

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

- Bőr

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

- Csontrendszer és fogak

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

- Idegrendszer és mozgásszervek

A kisagyi idegsejtek pusztulása miatt cerebelláris ataxia alakulhat ki. A betegek jelentős részének nincsenek emésztőszervi tünetei, boholyatrophia sem mindig észlelhető a vékonybélben. Az agyi erek falában és a vékonybélbolyhokban azonban transzglutamináz-specifikus autoantitestek mutathatók ki.[IV][15] Előfordulhat dementia, axonalis neuropathia, izombetegség, rheumatoid arthritis szerű izületi manifesztáció is.
Az autizmus és a coeliakia kapcsolata nem igazolt.[3]

- Máj és egyéb parenchymás szervek

Hepatopathia, nephropathia, dilatatív cardiomyopathia, restriktív tüdőbetegség fordulhat elő, mely javulást mutathat glutenmentes diétára. [IV][1-4]

- Reproduktív rendszer

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

- Szerv-specifikus autoimmun manifesztációk

Az ok-okozati összefüggés nem teljesen tisztázott, de adatok vannak arra, hogy a glutenfogyasztás coeliakia esetén provokálja diabetes mellitus, pajzsmirigy betegségek vagy immunmediált haematológiai eltérések létrejöttét. [II][16] A kialakult szerv-specifikus autoimmun betegség és az általa okozott definitív endocrin hiányállapot azonban már nem reverzibilis glutenmentes diéta mellett.[12]

5.2. Genetikai háttér

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

Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórháztechnológiai Intézet

5.3. Incidencia/Prevalencia/Morbiditás/Mortalitás Magyarországon
A betegség a lakosság mintegy 1%-át érinti Európában.[I][1,3-5] A valódi gyakoriság 3–20-szor nagyobb a klinikailag felismert eseteknél. A fel nem ismert betegek mortalitása emelkedett.[II] [20] Magyarországi prevalencia gyermekekben 1-1.3%.[II][21]

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

5.5. Jellemző nem
A betegség mindkét nemben jelentkezik, de a betegek kétharmada nő.

6. Gyakori társbetegségek [1-5]

- Szelektív IgA hiány
- Morbus Down
- Turner syndroma
- Williams syndroma
- IgA nephropathia
- Különféle autoimmun betegségek (1-es típusú diabetes mellitus, pajzsmirigy betegségek, SLE, Sjögren syndroma)

II. Diagnózis

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

1. Diagnosztikai algoritmusok (1. ábra)

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

2. Anamnézis

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

Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórháztechnikai Intézet

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

4. Kötelező (minimálisan elvégzendő) **diagnosztikai vizsgálatok**

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

4.1. Laboratóriumi vizsgálatok
Felszívódási zavarra utaló vérkémiai eltérések (alacsony hemoglobin, vas, kalcium, fehérje, albumin, koleszterin, prothrombin, vércukor) a coeliakia gyanúját erősítik.

Malabsorptio igazolása a diagnózis felállításához nem szükséges, ezért ún. felszívódási tesztek, terhelési próbák alkalmazása szükségtelen.[A][24]

A laboratóriumi vizsgálatok között elsőrendűek és a betegség gyanúja esetén elsőként alkalmazandók a coeliakia-specifikus szerológiai vizsgálatok.[A][3,4]

- IgA (IgG) endomysium-elleni antitest vizsgálat, mely transzglutamináz-specifikus antitesteket mutat ki a beteg savójából immunfluoreszcens módszerrel, transzglutaminázban gazdag szövetekből készült metszetekhez való kötődésük alapján. Hasonló a reticulin és a jejunalis ellenanyag kimutatás, csak az alkalmazott szövetek mások.
Szenzitivitás 95-99%, specificitás 98-100% [I] [2,5]
- IgA (IgG) transzglutamináz autoantitest mérés savóból vagy plazmából ELISA módszerrel, tisztított vagy rekombináns antigén alkalmazásával
Szenzitivitás 98-100%, specificitás humán antigén esetén 95-99% [I][2,5]
- IgA (IgG) transzglutamináz autoantitest kimutatása gyorsteszt segítségével teljes vércseppből, a beteg vérmintájában lévő, saját vörösvérsejtekből felszabadított transzglutaminázhoz való kötődés alapján
Szenzitivitás 97 %, specificitás 94-97% [II] [26,27]

A három vizsgálat megfelelő technikai feltételek esetén egyenértékű.[I][3,5] Az IgA vizsgálatok értékeléséhez meg kell határozni a szérum IgA szintet. Ismert IgA hiány esetén IgG coeliakia antitest kimutatást kell kérni.[A][3]
Az endomysium antitest vizsgálat csak nagy centrumokban megbízható, mert a reakció megítélése szubjektív. A transzglutamináz ELISA vizsgálatok eredményét a különféle gyári kitekben lévő transzglutamináz antigén minősége befolyásolja, a specificitás jelentősen alacsonyabb is lehet.[28] A gyorsteszt csak teljes vérből működik, savó használata esetén álnegatív eredményt ad.
A diagnózis alátámasztásához lehetőleg endomysium-típusú transzglutamináz antitest kimutatásra kell törekedni, mert az csak a coeliakia-specifikus transzglutamináz antitesteket mutatja ki, melyek a transzglutamináz extracelluláris konformációjához kötődnek.[29]
Gliadin antitest vizsgálat nem javasolható, mert a betegek jelentős hányadát nem mutatja ki és a pozitív eredmények nem specifikusak.[3,4]

<u>Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket:</u>
Előzetes vaskezelés, multivitaminok, Béres-csepp szedése befolyásolhatja a vasanyagcserét és a hiánytünetek regisztrálhatóságát.
Immunszuppresszív vagy immunmoduláns szerek (szteroid, cyclosporin, cyclophosphamid, azathioprin, tacrolimus, methotrexát) szedése, tumor kemoterápia, dapsone kezelés álnegatív szerológiai és szövettani eredményeket okozhat.[IV]

<u>Betegségek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket</u>
Szelektív IgA hiányban szenvedőknél IgA osztályú coeliakia antitestek nem mutathatók ki, helyettük az IgG osztályú coeliakia antitestek (IgG transzglutamináz ellenanyag, IgG endomysium ellenanyag, IgG reticulin ellenanyag, IgG gliadin ellenanyag) pozitivitása észlelhető. [I][2,3,30]
Fehérjevesztő enteropathia vagy más okból (pl. plasmapheresis) kialakult endogén immunglobulin hiány esetén a szerológiai vizsgálatok eredménye álnegatív lehet.[IV]

Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórháztechnikai Intézet

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

4.2. Képalkotó vizsgálatok

Amennyiben a vékonybélbiopsziás vizsgálatot Watson vagy Crosby kapszulával végzik, a műszer helyzetét röntgenátvilágítással kell ellenőrizni. [B]
A rutin röntgen, ultrahang, CT vizsgálatok a coeliakia diagnózisának felállítására nem alkalmasak, a diagnózishoz nem szükségesek. Differenciáldiagnosztikai probléma esetén más betegségek illetve szövődmények keresésére alkalmazhatók.
Elmaradt szomatikus fejlettség esetén a csontkor meghatározása csukló (könyök) röntgen felvétellel indokolt lehet.

4.3. Szövettani vizsgálat
A duodenumból vagy jejunumból vett szövetminta vizsgálata jelenleg egyértelműen szükséges a coeliakia diagnózisának felállításához. [I][3-4,23-24] A vizsgálatra endoszkóppal vagy kapszulával vett minta egyaránt alkalmas, ha a feldolgozás során megfelelően orientálják. [I][3]
Vizsgálandó: - a minta megfelelő orientáltsága
- a boholy/crypta arány, a crypta hyperplasia jelenléte
- a felszíni hám állapota, intraepitheliális lymphocyta szám
- az immunsejtes beszűrődés

A szövettani vizsgálati eredmény felhasználásában gyakran problémát jelent a minta károsodottsága, a rossz orientáció, az enyhe, nemspecifikus eltérések túlértékelése. [II][3]
A szövettani leletnek tartalmaznia kell a boholy/crypta arány konkrét értékét. [C]

Dermatitis herpetiformis gyanúja esetén bőr szövetminta immunfluoreszcens vizsgálata is szükséges a diagnózis felállításához. [A][2-3] A rutin bőr szövettani vizsgálat önmagában elégtelen.
Vizsgálandó: - granuláris IgA csapadék jelenléte a dermális papillákban

A coeliakia definitív diagnózisa állítható fel az alábbi esetekben

A/ A következő két feltétel teljesülése esetén
- a vékonybél szövettani vizsgálata kórjelző boholyatrophiát igazol (boholy/crypta arány<2) és
- a vérben vagy a szövetekben transzglutamináz antitestek mutathatók ki. [A][2-4]

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

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

C/ Szerológiai vizsgálati adat nincs, de a súlyos boholyatrophia fennállását, és annak gluten-dependens voltát egyértelmű szövettani vizsgálatok és a kórlefolyás igazolják. [A][4,23,24]

Ilyen az ESPGAN (European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition) 1969-es kritériumai szerint, három vékonybélbiopsiával igazolt diagnózis: [A][24]
- glutenfogyasztás mellett súlyos boholyatrophia,
- a vékonybél szöveti szerkezetének normalizálódása glutenmentes diétán
- boholykárosodás ismételt kialakulása a gluten újabb fogyasztása esetén

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

Coeliakia típusú gluten-érzékenység valószínűsíthető, ha az alábbiak közül legalább három teljesül: [B][31,32]
- glutenmegvonásra javuló klinikai tünetek
- endomysium vagy transzglutamináz antitest pozitivitás
- HLA-DQ2 vagy DQ8 jelenléte

Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórháztechnikai Intézet

- emelkedett intraepithelialis lymphocyta számmal jellemezhető gyulladás a vékonybélben, különösen, ha a gamma-delta T sejtek száma is emelkedett

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

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

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

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

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

5. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok

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

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

- Transzglutamináz-specifikus autoantitestek jelenlétének vizsgálata a vékonybélben vagy más érintett szervben immunhisztokémiai és molekuláris biológiai módszerekkel, ha a vékonybél szövettani vizsgálat nem mutat coeliakiára jellemző boholyatrophiát, vagy van ugyan boholyatrophia, de a vérben a coeliakia antitestek negatívak. [B][15,33] Csak fagyasztott szövetmintákból végezhető.

- Deamidált szintetikus gliadin peptid elleni antitestek vizsgálata vérből ELISA módszerrel. A vizsgálat a transzglutamináz által átalakított gluten elleni antitesteket mutatja ki, és a hagyományos gliadin ellenanyag vizsgálatnál specifikusabb. [C][34] Gyakran akkor is pozitív, ha a vérből transzglutamináz antitestek nem vagy bizonytalanul mutathatók ki, így ilyen esetekben van jelentősége.

- In vitro gluten-provokáció hatásának vizsgálata vékonybél szövetminták tenyésztésével gluten jelenlétében. [B][2]

- In vivo gluten-provokációs időszak (glutenterhelés) alkalmazása glutenmentes diétát követően, kétséges diagnózis esetén. [A][23-24] A gluten hatását szerológiai és szövettani vizsgálattal kell elbírálni. [A][24] Klinikai tünetek jelentkezése önmagában nem igazolja, hiányuk nem zárja ki a coeliakia fennállását.[I][24] Az eljárásból csak kellő időtartamú glutenbevitel esetén vonható le következtetés, az akut reakció nem jellemző. [I][4,24]

- Az intesztinális lymphocyták felszíni markereinek vizsgálata immunhisztokémiai módszerekkel. A gamma-delta T-sejt receptort hordozó lymphocyták emelkedett száma segítheti a diagnózis alátámasztását, ha nincs

Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórházepidemiológiai Intézet

boholyatrophia vagy a beteg már megelőzőleg diétát kezdett. A gamma-delta T lymphocyták emelkedése azonban tehéntejfehérje enteropathiában is előfordul. További lymphocyta markerek flow cytometriás vizsgálata, képalkotó vizsgálatok (CT, MR, szelektív enterographia) refrakter sprue, lymphoma gyanúja esetén indokoltak. [III][2,4]

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

6. Differenciáldiagnosztika

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

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

III. Kezelés

Akár vannak, akár nincsenek klinikai tünetek, coeliakia által okozott súlyos boholyatrophia bizonyított fennállása esetén kezelés indokolt glutenmentes diétával. [A][3-4] Ez az állapot ugyanis nagy kockázatot jelent későbbi manifeszt betegség, autoimmun és malignus szövődmények kialakulására.[I][2,37]
Amennyiben a coeliakiára jellemző autoimmun reakció (transzglutamináz antitest) kimutatható, de a vékonybélbolyhok megtartottak, kezelés javasolt, ha vannak emésztőszervi tünetek [B][31,33] vagy van coeliakiának tulajdonítható egyéb szervi manifesztáció (dermatitis herpetiformis,[A][3] ataxia,[A][15] osteoporosis,[B][3] májbetegség, diabetes mellitus vagy más autoimmun betegség [C]). Ha nincs klinikai tünet, a beteg követése javasolt és a diagnosztikus vizsgálatok megismétlése állapotromlás esetén. [C] További, kontrollált és randomizált tanulmányokra van szükség az ilyen személyek hosszútávú rizikójának vizsgálatára, és a beteg preferenciája is figyelembe veendő.

III/1. Nem gyógyszeres kezelés

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

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

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

Következményes laktóz vagy szaharóz emésztési zavar tünetei esetén a kezelés első időszakában, az állapot javulásáig, laktóz vagy szaharóz szegény étkezés indokolt lehet.
A kezelés mellett a beteg klinikai állapotának javulását, testsúlygyarapodását, növekedését ellenőrizni kell. Klinikai

Egészségügyi Minőségértékelési és Kórháztechnikai Intézet

javulás a diéta elkezdése után 3-4 héttel várható. A diéta betartását és az állapot javulását az endomysium illetve transzglutamináz antitestek vérszintjének csökkenése jelzi, [I][1-5] melyet a tartós negatívvá válásig monitorizálni kell. [A][3,5,26]

Betegoktatás
Fontos a beteg diétás oktatása és megfelelő segédanyagokkal, a fogyasztható élelmiszerek listájával való ellátása. [A][3-4]
Életmódi tanácsokkal való ellátás, lisztérzékeny betegek egyesületébe irányítás

III/2. Gyógyszeres kezelés

Ajánlott gyógyszeres kezelés

A kimutatott hiányállapotok (vas, vitamin, calcium, fehérjehiány) pótlása indokolt.
Refrakter sprue esetén szteroid kezelés ajánlott.[4]

3.1. Kontraindikációk
A gyógyszeres kezelés nem pótolja a glutenmentes diéta betartásának szükségességét.

4. Kiegészítő/Alternatív gyógyszeres kezelés
A glutenmentes diétán kivül jelenleg nincs bizonyítottan hatásos alternatív kezelési lehetőség.[2-4]

5. Terápiás algoritmusok (2.ábra)
Amennyiben a beteg állapota a glutenmentes diétára nem javul megfelelően, elsősorban diétahibát kell keresni. [A][3,26] A diéta betartásának objektív ellenőrzésére szerológiai vizsgálat indokolt; ha ez nem ad megfelelő információt, a vékonybél állapotának szövettani ellenőrzése javasolt. [A][2,3] Szövődmények keresésére hasi CT, szelektív enterographia jön szóba.
Ha a beteg a glutenmentes diétára tünetmentes lesz és a szérumban a coeliakia antitestek negatívvá válnak, a vékonybélszerkezet javulásának dokumentálása kontroll szövettani vizsgálattal nem szükséges.[4] Javasolt azonban a diéta melletti kontroll szövettani vizsgálatot elvégezni, ha fennmarad olyan klinikai probléma (pl. nem megfelelő ütemű növekedés), melyről el kell dönteni, hogy fenntartásában a vékonybélbolyhok károsodása még szerepet játszhat-e. [C]

III/3. Műtét
Egyes szövődmények (lymphoma) műtétet igényelhetnek.

III/4. Egyéb terápia Fontos a betegek megfelelő psychés vezetése, a diétával kapcsolatos életmódváltozások elfogadtatása, szociális beilleszkedésük elősegítése

III/5. Az ellátás megfelelőségének indikátorai
Szakmai munka eredményességének mutatói

Diagnosztikus folyamat: Adott időszak alatt végzett szerológiai vizsgálatok száma, a pozitív szerológiai vizsgálatok és az elvégzett szövettani vizsgálatok aránya, a pozitív szerológiai vizsgálatok és a definitív diagnózisok aránya. (2. ábra)
A coeliakia antitestek kimutatásáról diagnosztikus leleteket kiadó laboratóriumoknak részt kell venni nemzetközi vagy országos quality kontroll hálózat által végzett folyamatos ellenőrzésben.
Kezelés: A diagnosztizált betegek közül rendszeres ellenőrzésen megjelentek aránya, a diéta mellett negatívvá vált szerológiai lelettel rendelkezők aránya (jó compliance aránya).

<u>IV. Rehabilitáció</u>
A súlyosan leromlott testi állapotban diagnosztizált betegek rehabilitációt igényelnek.

<u>V. Gondozás</u>

Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórháztechnikai Intézet

1. Rendszeres ellenőrzés

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

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

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

2. Megelőzés

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

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

3. Lehetséges szövődmények

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

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

3.1. szövődmények kezelése

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

4. Kezelés várható időtartama/Prognózis

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

<u>VI. Irodalomjegyzék</u>

1. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. Lancet. 2003 Aug 2;362(9381):383-91. Review.
2. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJ, De Rosa S, Maki M, Russell GJ, Troncone R. Celiac disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35 Suppl 2:S78-88.
3. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;40:1-19.
4. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease 2004. http://consensus.nih.gov/2004/2004CeliacDisease118html.htm

Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórháztechnikai Intézet

5. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, McNeil J, Moher D, Mack D, Patel D. Celiac Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 104. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0021.) AHRQ Publication No. 04-E029-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2004.
6. Dicke WK, van de Kamer JH, Weijers HA. Celiac disease. Adv Pediatr. 1957;9:277-318.
7. Holm K, Maki M, Vuolteenaho N, Mustalahti K, Ashorn M, Ruuska T, Kaukinen K. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:1463-72.
8. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y,Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D,Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med. 2003;163:286-92.
9. Carlsson A, Agardh D, Borulf S, Grodzinsky E, Axelsson I, Ivarsson SA. Prevalence of celiac disease: before and after a national change in feeding recommendations. Scand J Gastroenterol. 2006;41:553-8.
10. Ascher H, Holm K, Kristiansson B, Maki M. Different features of coeliac disease in two neighbouring countries. Arch Dis Child. 1993; 69:375-80.
11. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. Am J Clin Nutr. 2002;75:914-21.
12. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. Endocr Rev. 2002;23:464-83. Review.
13. Maki M, Holm K, Lipsanen V, Hallstrom O, Viander M, Collin P, Savilahti E, Koskimies S. Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with coeliac disease. Lancet. 1991;338:1350-3.
14. Hervonen K, Karell K, Holopainen P, Collin P, Partanen J, Reunala T. Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. J Invest Dermatol. 2000;115:990-3.
15. Hadjivassiliou M, Maki M, Sanders DS, Williamson CA, Grunewald RA, Woodroofe NM, Korponay-Szabo IR. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. Neurology. 2006;66:373-7.
16. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. JAMA 2003;290:1721-8.
17. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2005;129:454-63.
18. Hadjiselimovic F, Geneto R, Dahlbom I. Increased gliadin and tTG accumulation in placentas of women with active coeliac disease is linked to higher incidence of intrauterine growth retarded newborns. Abstracts of the 39th Annual Meeting of ESGPHAN, Dresden, SY2-02, page 13. www.espghan2006.org
19. Babron MC, Nilsson S, Adamovic S, Naluai AT, Wahlstrom J, Ascher H, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J, Greco L, Clerget-Darpoux F; European Genetics Cluster on Coeliac Disease. Meta and pooled analysis of European coeliac disease data. Eur J Hum Genet. 2003;11:828-34.
20. Metzger MH, Heier M, Maki M, Bravi E, Schneider A, Lowel H, Illig T, Schuppan D, Wichmann HE. Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: The KORA/MONICA Augsburg Cohort Study 1989-1998. Eur J Epidemiol. 2006 Apr 29; [Epub ahead of print]
21. Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Czinner A, Goracz G, Vamos A, Szabo T. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28:26-30.
22. Sandhu BK, Noottigattu VKT. 90% of coeliac disease may be being missed. Abstracts of the 39th Annual Meeting of ESGPHAN, Dresden, G1-01, page 9 www.espghan2006.org
23. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Schmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Arch Dis Child. 1990;65:909-11.
24. Meeuwisse GW: Diagnostic criteria in coeliac disease. Acta Paediatr Scand. 1970;59:461-3
25. Paerregaard A, Vilien M, Krasilnikoff PA, Gudmand-Hoyer E. Supposed coeliac disease during childhood and its presentation 14-38 years later. Scand J Gastroenterol. 1988;23:65-70.
26. Korponay-Szabo IR, Raivio T, Laurila K, Opre J, Kiraly R, Kovacs JB, Kaukinen K, Fesus L, Maki M. Coeliac disease case finding and diet monitoring by point-of-care testing. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:729-37.

Egészségügyi Minőségfejlesztési Kórházfejlesztési Intézet

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

Kapcsolódó internetes oldalak
http://consensus.nih.gov/2004/2004CeliacDisease118html.htm

A szakmai protokoll érvényessége: 2009. december 31.

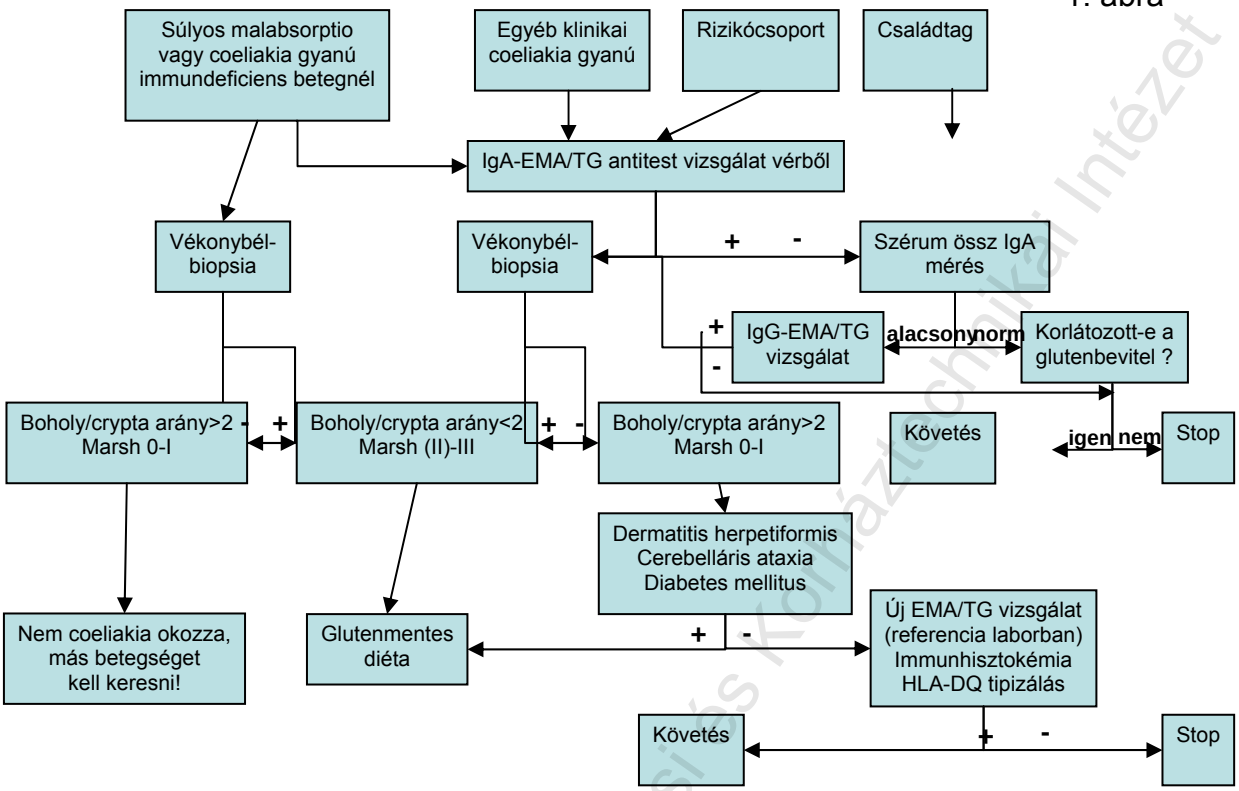
VII. Melléklet

Ábramagyarázatok:

1. ábra: Diagnosztikai algoritmus coeliákiában (EMA: endomysium ellenanyag, TG: transzglutamináz ellenanyag
2. ábra: A coeliákiás beteg gondozása (EMA: endomysium ellenanyag, TG: transzglutamináz ellenanyag)

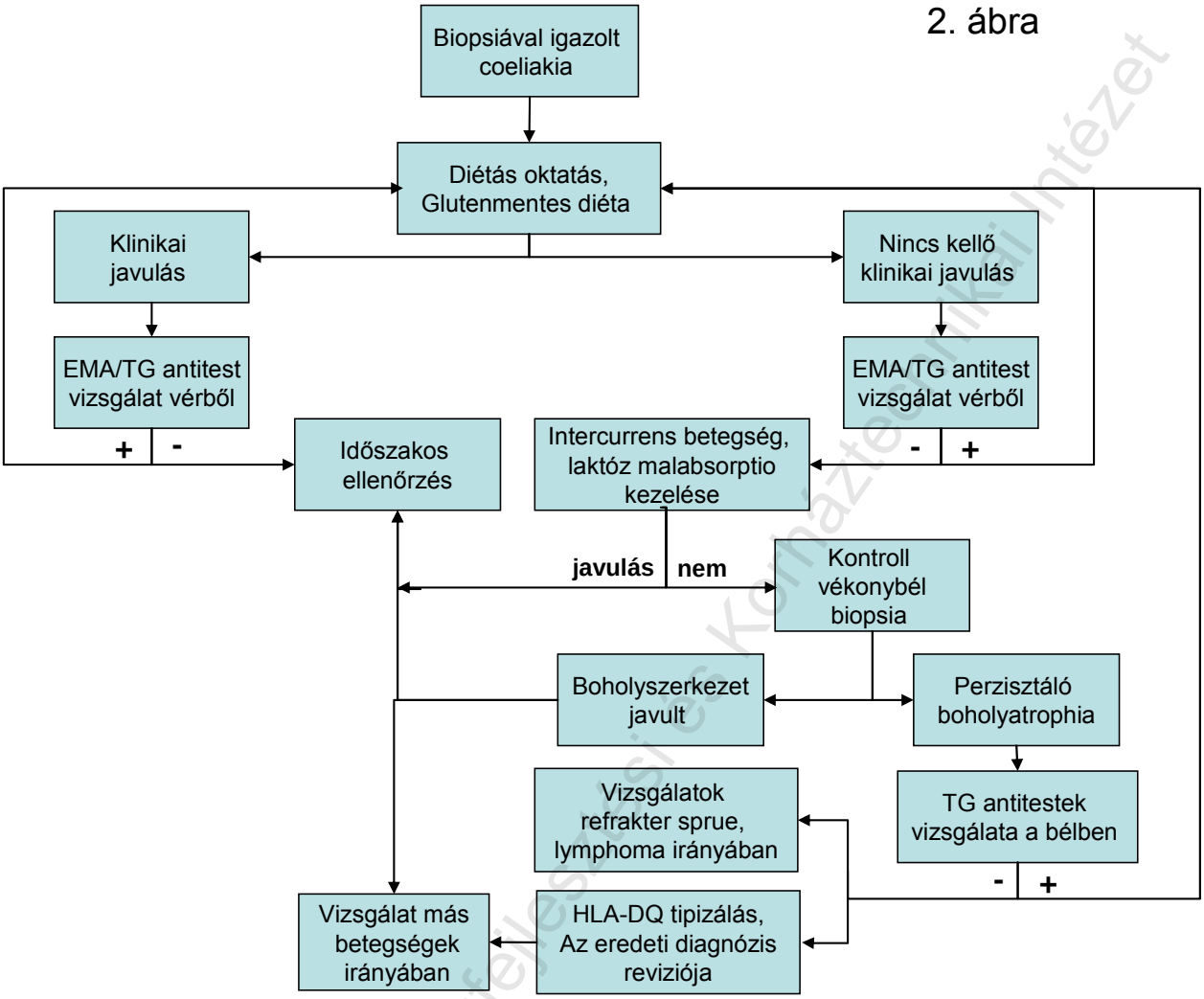
Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórházterápiás Intézet

1. ábra



Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórháztechnikai Intézet

2. ábra



Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórháztechnikai Intézet