

Sprawozdanie z 18. Międzynarodowego Sympozjum dotyczącego Celiakii

Report regarding the 18th International Coeliac Disease Symposium

Joanna B. Bierła¹, Emilia Majsiak², Bożena Cukrowska¹

¹ Zakład Patologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

² Polsko-Ukraińska Fundacja Rozwoju Medycyny, Lublin

STRESZCZENIE

Od 5 do 7 września 2019 r. w Paryżu odbywało się cykliczne Międzynarodowe Sympozjum dotyczące Celiakii (ang. *International Coeliac Disease Symposium*, ICDS). W sprawozdaniu przedstawiono główne tematy poruszane w trakcie tego wydarzenia, dotyczące nowych rekomendacji diagnostycznych, patogenezы celiakii, badań przesiewowych, nowych biomarkerów oraz nieceliakalnej nadwrażliwości na pszenicę. Omówiono również prace polskich badaczy biorących udział w sympozjum.

Standardy Medyczne/Pediatrics ■ 2019 ■ T. 16 ■ 592-595

SŁOWA KLUCZOWE: ■ CELIAKIA ■ DIAGNOSTYKA ■ BADANIA PRZESIEWOWE ■ NOWE TERAPIE ■ MIĘDZYNARODOWE SYMPOZJUM DOTYCZĄCE CELIAKII

ABSTRACT

A cyclical International Coeliac Disease Symposium (ICDS) was held in Paris on September 5-7, 2019. The report presents the main topics discussed during the symposium concerned of new diagnostic guidelines, celiac disease pathogenesis, celiac screening, novel biomarkers, and non-celiac wheat sensitivity. Presentations of Polish researchers participating at the symposium are also presented.

Standardy Medyczne/Pediatrics ■ 2019 ■ T. 16 ■ 592-595

KEY WORDS: ■ CELIAC DISEASE ■ DIAGNOSTICS ■ SCREENING ■ NEW THERAPIES ■ INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CELIAC DISEASE

Wprowadzenie

18. cykliczne Międzynarodowe Sympozjum dotyczące Celiakii (ang. *International Coeliac Disease Symposium*, ICDS) odbywało się od 5 do 7 września br. w Paryżu. Wykłady podzielono na 2 jednoczasowe bloki tematyczne: naukowy i kliniczny. Podczas obrad poruszana była tematyka dotycząca nowych rekomendacji diagnostycznych, immunopatogenezy celiakii, monitorowania i leczenia choroby trzewnej oraz badań przesiewowych w kierunku celiakii. Zostało zaprezentowanych 249 plakatów dotyczących choroby trzewnej (w tym 5 z Polski). Polskę podczas konferencji reprezentowały prof. dr hab. n. med. Bożena Cukrowska (Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa; przewodnicząca Sekcji Celiakalnej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci), dr hab. n. med. Elżbieta Jarocka-Cyrta (Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn), dr n. med. Emilia Majsiak (Polsko-Ukraińska Fundacja Rozwoju Medycyny, Lublin), dr n. wet. Joanna Bierła (Instytut „Pomnik – Centrum Zdro-

wia Dziecka”, Warszawa) oraz Małgorzata Źródłak – prezes Polskiego Stowarzyszenia Osób z Celiakią i na Diecie Bezglutenowej.

Prace prezentowane przez polskich badaczy

Bożena Cukrowska prezentowała wyniki dotyczące oceny stężenia I-FABP (ang. *Intestinal Fatty Acid Binding Protein*) w surowicy krwi, nowego biomarkera wskazującego na uszkodzenie enterocytów błony śluzowej jelita, u dzieci z cukrzycą typu 1 (T1DM)¹. Badania wykazały, że niezależnie od rozwoju celiakii w przyszłości u dzieci z T1DM obserwuje się prawie 2-krotne podwyższenie I-FABP w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych dzieci, co wskazuje na uszkodzenie bariery jelitowej w tej grupie. Dieta bezglutenowa w grupie dzieci z T1DM i współistniejącą celiakią indukowała znamienne statystycznie obniżenie stężenia I-FABP do wartości obserwowanych u dzieci zdrowych. Badanie to otwiera dyskusję dotyczącą zastosowania diety bezglutenowej we wczesnej fazie T1DM.

Emilia Majasiak zaprezentowała 3 plakaty dotyczące analizy danych ankietowych uzyskanych na podstawie kwestionariusza „The Impact of Celiac Disease on Your Life” opracowanego we współpracy z Uniwersytetem w Oxfordzie. 2500 egzemplarzy kwestionariusza zostało rozesłanych do osób z celiakią należących do Polskiego Stowarzyszenia Osób z Celiakią i na Diecie Bezglutenowej. Zwrotnie otrzymano 961 kwestionariuszy (38,44%), z których do analizy zakwalifikowano 789 (82,1%). Uzyskane wyniki dotyczące poziomu wiedzy specjalistów medycznych (Plakat P2-15)² pokazały, że pacjenci oceniają jako niewystarczający poziom wiedzy w zakresie celiakii większości ujętych w kwestionariuszu specjalistów, co wskazuje na potrzebę podjęcia działań edukacyjnych, szczególnie wśród lekarzy pierwszego kontaktu, pielęgniarek i dietetyków. Respondenci najlepiej ocenili, zarówno w zakresie wiedzy dotyczącej choroby, jak i sposobu jej przekazania, grupy wsparcia i stowarzyszenia działające na rzecz pacjentów oraz lekarzy gastrologów. Analiza badań przesiewowych w kierunku celiakii w rodzinach chorych (plakat P2-16)³ pokazała, że takie badania zostały przeprowadzone zaledwie u ponad połowy rodzin, a celiakię rozpoznano u 160 przebadanych rodzin (20%). Wyniki potwierdzają konieczność przeprowadzania badań przesiewowych w rodzinach chorych na celiakię. Trzeci plakat dotyczył dzieci (P2-17)⁴, które stanowiły wśród wszystkich analizowanych pacjentów 28,3% (n = 224). Uzyskane dane pokazały, że u niemal jednej trzeciej polskich dzieci (32%) z rozpoznaną chorobą trzewną po 2012 r. (n = 161; 72%) diagnoza CD została postawiona bez wykonywania biopsji, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami ESPGHAN⁴ (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition).

Joanna Bierła zaprezentowała badania przesiewowe w kierunku celiakii w grupie dorosłych pacjentów z biegunkową postacią zespołu jelita nadwrażliwego (IBS), u których oceniano markery celiakalne, jak również stężenie I-FABP w surowicy krwi⁶. W grupie 50 pacjentów aż u 15 odnotowano podniesiony poziom przeciwciał związanych z reakcją na gluten. Z tej grupy u 3 osób wykazano obecność przeciwciał swoistych dla celiakii i skierowano je na badania endoskopowe w celu potwierdzenia diagnozy. Stężenie I-FABP w tej grupie było wyższe (553 ± 260 pg/ml) niż u pacjentów z poziomem przeciwciał w szarej strefie (388 ± 293 pg/ml) lub z wynikiem negatywnym (307 ± 303 pg/ml). Uzyskane wyniki badań wskazują na potrzebę serologicznego badania przesiewowego w kierunku celiakii w grupie pacjentów z IBS. Ocena I-FABP może być dodatkowym markerem w aktywnej celiakii.

Wybrane zagadnienia poruszane podczas 18. Międzynarodowego Sympozjum dotyczącego Celiakii

Nowe rekomendacje diagnostyczne celiakii

Pierwsza sesja otwierająca sympozjum poświęcona była wytycznym diagnostyki celiakii. Prof. Riccardo Troncone przedstawił stanowisko ESPGHAN dotyczące wprowadzenia nowych rekomendacji diagnostycznych u dzieci. Potwierdził skuteczność diagnozowania celiakii u dzieci według wytycznych ESPGHAN z 2012 r., zgodnie z którymi możliwe jest rozpoznanie choroby trzewnej z pominięciem biopsji, przy spełnieniu koniecznych kryteriów⁵. Obowiązujące od 2012 r. wytyczne pozwalają na rozpoznanie celiakii bez wykonywania biopsji u około połowy dzieci dotkniętych tą chorobą. Analiza opublikowanych danych pokazała, że badania genetyczne HLA nie podnoszą dokładności diagnostycznej badań serologicznych. Eksperti ESPGHAN modyfikują w 2019 r. dotychczasowe wytyczne i zalecają następujące postępowanie diagnostyczne:

1. pierwszoplanowe badanie w diagnostyce celiakii niezależnie od wieku dziecka to ocena stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko transglutaminazie typu 2 w klasie IgA (tTG2-IgA) wraz z oceną całkowitego stężenia IgA;
2. u dzieci z wysokimi stężeniami przeciwciał tTG2-IgA (ponad 10 x górnej granicy normy) można rozpoznać celiakię bez wykonywania biopsji, pod warunkiem obecności przeciwciał endomyszjalnych (EMA-IgA) ocenianych w próbce krwi z drugiego pobrania;
3. jeżeli spełnione są warunki wymienione w punkcie 2, nie ma potrzeby wykonywania badań genetycznych haplotypu HLA-DQ2/DQ8, aby rozpoznać celiakię bez biopsji jelitowej;
4. postępowanie diagnostyczne wymienione w punktach 1-3 dotyczy dzieci z objawami sugerującymi celiakię, jak również bezobjawowych lub z postaciami subklinicznymi celiakii (dotyczy to głównie pacjentów z badań przesiewowych z grup ryzyka);
5. niezmienione pozostają zasady diagnostyki u dzieci z deficytem IgA (u których należy wykonać badania serologiczne tTG2-IgG lub DPG-IgG w klasie IgG) oraz u dzieci z niskimi stężeniami tTG2-IgA (poniżej 10 x górnej granicy normy); w obu grupach w celu potwierdzenia diagnozy należy wykonać biopsję jelita cienkiego z oceną histopatologiczną;
6. liczba bioptatów do oceny histopatologicznej pozostaje niezmienną – należy pobrać co najmniej 4 wycinki z dystalnego odcinka dwunastnicy i co najmniej 1 bioptat z opuszki dwunastnicy.

Postępowanie diagnostyczne u dorosłych przedstawił prof. Knut E.A. Lundin. Gastroenterolodzy zajmujący się dorosłymi pacjentami nie zmieniają swojego stanowiska i potwierdzają, że badania serolo-

giczne, chociaż zalecane, nie wystarczają do postawienia diagnozy celiakii. U dorosłych, aby rozpoznać celiakię, konieczne jest wykonanie biopsji jelita cienkiego wraz z oceną histopatologiczną wycinków. Profesor podkreślił, że badanie serologiczne swoistych przeciwciał przed badaniem histopatologicznym znacząco zmniejsza pomyłkę diagnostyczną.

W sesji klinicznej prof. Joseph Murray przedstawił najnowsze dane dotyczące występowania celiakii seronegatywnej, która jest rzadką postacią (ok. 5%) nawet u dorosłych. Podkreślał, że w przypadku rozpoznania celiakii seronegatywnej zawsze należy przeprowadzić dogłębną diagnostykę różnicową. Zanik kosmków występuje w innych enteropatiach autoimmunizacyjnych, infekcjach wirusowych (np. HIV), bakteryjnych (np. *Helicobacter pylori*) czy pasożytniczych (np. w trakcie lambliozy) oraz w deficytach immunologicznych.

Badania przesiewowe

Prof. Maria M. Mearin w wykładzie dotyczącym badań przesiewowych w kierunku celiakii wskazała na konieczność tworzenia narodowych programów mających na celu wczesne wykrycie celiakii. Bezdiskusyjne powinno być wprowadzenie przesiewowych badań w grupach ryzyka rozwoju celiakii: u krewnych pierwszego stopnia, chorych na T1DM, autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy, zespół Sjögrena, zespół Downa, zespół Addisona, zespół Williama oraz selektywny deficyt IgA. Przedstawiła również wyniki programu przesiewowego prowadzonego u dzieci w wieku 1-4 lat w Holandii. U dzieci z co najmniej jednym objawem sugerującym celiakię wykonano testy serologiczne, które wypadły pozytywnie u 2,2% dzieci.

Ilma Karponay-Szabo przedstawiła badania przesiewowe wykonane u dzieci z rodzin ryzyka rozwoju celiakii (rodzice lub rodzeństwo chorzy na celiakię), które pokazały, że 10,2% dzieci zachoruje na celiakię w ciągu pierwszych 6 lat życia. Prawdopodobieństwo zachorowania powyżej 6. roku życia jest bardzo niskie, co wskazuje na potrzebę wykonywania przesiewowych badań serologicznych w tej grupie do 6. r.ż.

Renata Auricchio prezentowała wyniki badań dotyczących profilu lipidowego jako markera predykcji celiakii w grupie ryzyka (dzieci z T1DM). Badania wykazały, że dzieci, u których rozwinię się celiakia, mają charakterystyczny „wzorec” fosfolipidowy, który pojawia się dużo wcześniej niż autoprotzeciwiła.

Nowe biomarkery celiakii

Wciąż poszukuje się nowych biomarkerów choroby trzewnej. Szczególną grupę stanowią chorzy, którzy są na diecie bezglutenowej, a nie zostali prawidłowo

zdiagnozowani. Do tej pory konieczna była co najmniej 2-tygodniowa (optymalnie 4-6-tygodniowa) prowokacja glutenem i diagnostyka zgodna z obowiązującymi standardami. W trakcie sympozjum wielokrotnie prezentowano wyniki opublikowane w 2018 r. dotyczące oznaczenia obecności w krwi obwodowej limfocytów T reagujących z tetramerami glutenu^{7,8}. Limfocyty te stanowią swoiste dla celiakii „komórki pamięci” i są obecne u osób z celiakią niezależnie od stosowanej diety. Niestety, jak podkreślono w trakcie sympozjum, obecnie nie dysponujemy testami komercyjnymi pozwalającymi na wykrycie tych komórek.

Czynniki indukujące rozwój celiakii

Prof. Eleni Verdu przedstawiła znaczenie mikrobiomu w aktywacji procesów patogenetycznych w celiakii. Zaburzona mikrobiota obserwowana u chorych z celiakią może odpowiadać za nieprawidłowe trawienie peptydów glutenu i uszkodzenie bariery nabłonkowej. Wykorzystując modele zwierzęce, pokazała również, że mikrobiota osób z celiakią wykazuje deficyt w produkcji AhR ligandu związanego z metabolizmem tryptofanu.

Wśród innych czynników mogących przyczynić się do indukcji procesów patologicznych w celiakii wymienia się wirusy. Katri Lindfors pokazała, że obecność enterowirusów w kale w 1.-2. r.ż. jest związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju celiakii, co jest szczególnie widoczne u dzieci spożywających wysokie dawki glutenu.

Natomiast Katharina Scherf swój wykład poświęciła odpowiedzi na pytanie, czy w ciągu ostatnich dekad zmienił się skład zbóż. Przedstawiona analiza nie potwierdziła tezy, że nowe odmiany zbóż charakteryzują się zwiększeniem zawartości glutenu, a szczególnie peptydów odpowiedzialnych za rozwój celiakii. Wykazała, że skład ziaren zbóż na przestrzeni ostatnich 100 lat nie uległ zmianom, które mogłyby tłumaczyć wzrost występowania celiakii. Obserwowane zmiany dotyczyły głównie długości kłosa i wydajności upraw. Skład zbóż nie był związany z wprowadzaniem nowych odmian, ale jeżeli wystąpił, to był zależny od warunków atmosferycznych.

Celiakia oporna na leczenie, nieceliakalne enteropatie

W trakcie sympozjum odbywały się sesje poświęcone celiakii odpornej na leczenie – postaci, która dotyczy głównie dorosłych. Hugo Penny przedstawił prospektywne badania pacjentów z Wielkiej Brytanii. Pokazał, że ok. 10% pacjentów z celiakią, która była uznana za oporną, to nie byli pacjenci oporni na leczenie dietą, ale wolno reagujący na dietę bezglutenową (tzw. *slow responders*). U tych pacjentów normalizacja zmian obserwowanych w błonie śluzo-

wej dwunastnicy zauważalna jest dopiero po 5 latach stosowania diety bezglutenowej.

W trakcie sympozjum kilka wykładów poświęconych było nieceliakalnej nadwrażliwości na pszenicę (ang. *non-celiac wheat sensitivity*, NCWS). Patogeneza NCWS ciągle nie jest poznana, brakuje również testów umożliwiających diagnozę. Wśród czynników indukujących proces chorobowy obok glutenu wymienia się inhibitory amylazy/trypsyny (ATI). Prof. Detlef Schuppan przedstawił znaczenie ATI w NCWS. ATI to białka odpowiedzialne za aktywację wrodzonych mechanizmów zapalnych zlokalizowanych w jelicie, które u osób nadwrażliwych mogą doprowadzać do objawów ze strony różnych układów i narządów. Nadwrażliwość na ATI może być związana z takimi chorobami jak nieswoiste zapalenia jelit, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, toczень trzewny czy cukrzyca typu 2. Problem nadwrażliwości na ATI może dotyczyć nawet 10% populacji. Badania eksperymentalne na modelach mysich pokazały, że AIT są odpowiedzialne również za procesy autoimmunizacyjne w ośrodkowym układzie nerwowym.

Podsumowanie

18. Międzynarodowe Sympozjum dotyczące Celiakii stało się miejscem spotkania naukowców, lekarzy praktyków, dietetyków zajmujących się problemami choroby trzewnej oraz pacjentów. W trakcie wydarzenia wymieniano doświadczenia, przekazywano najnowszą wiedzę oraz nawiązywano współpracę pomiędzy specjalistami z różnych krajów. Kolejne, 19. Międzynarodowe Sympozjum dotyczące Celiakii, odbędzie się w 2021 r. w Sorrento (Włochy).

dr Joanna Bierła

✉ Pracownia Immunologii
Zakład Patologii
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

J.Bierla@ipczd.pl

PIŚMIENNICTWO

- Cukrowska B, Konopka E, Wysocka-Mincewicz M i wsp. I-FABP – serological biomarker of an impaired epithelial barrier in children with type 1 diabetes mellitus and celiac disease. Abstract #: ICDS00106, Final poster ID: P5-12
- Majsiak E, Choina M, Cukrowska B. The knowledge of medical professions on celiac disease in opinion of Polish patients with celiac disease. Abstract #: ICDS00123 Final poster ID: P2-15.
- Majsiak E, Choina M, Cukrowska B. The frequency of testing and diagnosing with CD family members of Polish patients with confirmed CD. Abstract #: ICDS00125, Final poster ID: P2-16.
- Majsiak E, Choina M, Cukrowska B. The changes in manner of diagnosing CD among Polish children. Abstract #: ICDS00126, Final poster ID: P2-17,
- Bierla JB, Konopka E, Trojanowska I i wsp. The occurrence of gluten associated antibodies and the level of I-FABP in adult patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Abstract #: ICDS00072, Final poster ID: P1-13
- Sarna VK, Lundin KEA, Mørkrid Li i wsp. HLA-DQ-Gluten Tetramer Blood Test Accurately Identifies Patients With and Without Celiac Disease in Absence of Gluten Consumption. *Gastroenterology* 2018;154:886-896.
- Sarna VK, Skodje GI, Reims HM i wsp. HLA-DQ:gluten tetramer test in blood gives better detection of coeliac patients than biopsy after 14-day gluten challenge. *Gut* 2018;67:1606-1613.