

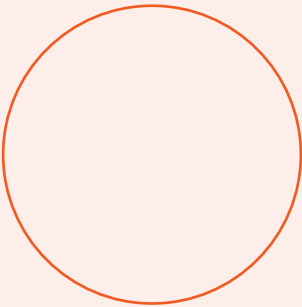
Celiakia

– zasady diagnostyki

według nowych wytycznych

ESPGHAN 2020

- Omówienie uaktualnionych w 2020 roku zasad rozpoznawania celiakii według ESPGHAN i zmian w stosunku do wytycznych z 2012 roku
- Prezentacja narzędzi pomocnych w diagnostyce celiakii: badań serologicznych, genetycznych i histologicznych
- Biopsja jelitowa – czy zawsze jest konieczna? U których pacjentów można rozpoznać celiakię bez pobierania wycinków do oceny histologicznej



prof. dr hab. n. med. Bożena Cukrowska

Pracownia Immunologii, Zakład Patologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

kontakt@medical-tribune.pl

Celiakia (CD – celiac disease) to przewlekła choroba, która może się rozwinąć w każdym wieku u osób z genotypem HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8. U tych pacjentów po spożyciu glutenu dochodzi do aktywacji procesów autoimmunizacyjnych skutkujących produkcją swoistych przeciwciał i zmianami histopatologicznymi zlokalizowanymi w jelicie cienkim¹. Zgodnie z obowiązującymi do 2019 roku wytycznymi European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) diagnostyka CD opierała się na: badaniach serologicznych (ocena swoistych przeciwciał w surowicy krwi obwodowej), histopatologicznych (stwierdzenie obecności zmian w wycinkach z dwunastnicy uzyskanych w trakcie endoskopii) oraz genetycznych (ocena haplotypu HLA-DQ2/DQ8)².

W wytycznych ESPGHAN z 2012 roku podkreślono znaczenie badań serologicznych w rozpoznawaniu CD. Ekspertzy zalecali wykonanie w pierwszej kolejności testów oceniających stężenie przeciwciał skierowanych przeciwko głównemu autoantygenowi – transglutaminazie tkankowej (tTG – tissue transglutaminase) w klasie immunoglobulin A (IgA), a także rekomendowali, aby w celu wykluczenia deficytu IgA oznaczyć stężenie całkowitych IgA. W wytycznych ESPGHAN 2012 po raz pierwszy pozwolono na postawienie diagnozy CD bez wykonywania biopsji jelita cienkiego i oceny histologicznej wycinków. Zgodnie z kryteriami obowiązującymi do 2019 roku rozpoznanie CD z pominięciem biopsji dotyczyło dzieci i młodzieży z objawami sugerującymi CD, u których stężenie przeciwciał tTG-IgA 10-krotnie przewyższało górną granicę normy (GGN) użytego testu. Dodatkowo u tych pacjentów należało oznaczyć przeciwciała przeciwendomyzjalne (EMA – endomysial antibodies) w klasie IgA oraz wykonać badania genetyczne potwierdzające obecność haplotypu HLA-DQ2/DQ8². Autorzy dokumentu podkreślali, że w pozostałych przypadkach (tTG-IgA <10 × GGN, obecność przeciwciał w klasie immunoglobulin G [IgG] u chorych z deficytem IgA) zawsze należy wykonać biopsję z pobraniem przynajmniej 5 wycinków z dwunastnicy (minimum jednego z opuszki dwunastnicy, pozostałe z części dalszej dwunastnicy) do badań histologicznych. Do oceny zmian histologicznych należało wykorzystać zmodyfikowaną skalę Marsha – tzw. skalę Marsha-Oberhubera, która uwzględnia: liczbę limfocytów śródepitelialnych (IEL – intraepithelial lymphocytes), skrócenie kosmków jelitowych, rozrost krypt, zanik

kosmków jelitowych³. W przypadku dodatknych przeciwciał zmiany oceniane co najmniej jako Marsh 2 (zwiększenie liczby IEL do >25/100 enterocytów, poszerzenie i skrócenie kosmków z hiperplazją krypt), nawet mimo braku całkowitego zaniku kosmków (zmiany oceniane jako Marsh 3), pozwalały na rozpoznanie CD².

Po 7 latach od wprowadzenia opisanych powyżej kryteriów rozpoznania eksperci ESPGHAN ocenili ich przydatność diagnostyczną m.in. na podstawie analizy wyników badań przeprowadzonych w ramach międzynarodowych, wielośrodkowych projektów, takich jak Prospective Celiac Disease Diagnosis Evaluation (ProCeDE)⁴. Należy podkreślić, że do badań w ramach projektu ProCeDE zostali włączeni również pacjenci z Polski.

Podczas 52 symposium ESPGHAN, które odbyło się w 2019 roku w Glasgow, przedstawiono wyniki tych analiz i zaproponowano modyfikację wskazań z 2012 roku (najważniejsze różnice między wytycznymi ESPGHAN z 2012 a 2020 roku przedstawiono w tabeli 1). Nowe kryteria diagnostyczne ESPGHAN zostały opublikowane w czasopiśmie „Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition” w 2020 roku⁵.

Grupy pacjentów, u których należy wykonać testy serologiczne w kierunku CD

Ekspertzy rekomendują wykonywanie badań w kierunku CD w przypadku wystąpienia objawów zarówno ze strony przewodu pokarmowego, jak i pozajelitowych. Dolegliwości sugerujące CD przedstawiono w tabeli 2. Badania przesiewowe w kierunku CD powinny być również wykonywane w grupach ryzyka, do których zaliczamy: krewnych I stopnia, pacjentów z cukrzycą typu 1, autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy i wątroby i chorobami genetycznymi, a także osoby z deficytem IgA (tab. 2).

Badania serologiczne

Zgodnie z nowymi rekomendacjami ESPGHAN 2020 u dzieci i młodzieży z podejrzeniem CD niezależnie od wieku w pierwszej kolejności oznaczamy stężenie przeciwciał tTG-IgA wraz z oceną całkowitego stężenia IgA.

Tabela 1. Główne różnice w wytycznych ESPGHAN 2020 vs 2012

ESPGHAN 2012	ESPGHAN 2020
Rozpoznanie CD bez wykonywania biopsji tylko u dzieci i młodzieży z objawami sugerującymi CD	Rozpoznanie CD bez wykonywania biopsji u dzieci i młodzieży z dolegliwościami sugerującymi CD oraz u pacjentów bez objawów (z badań przesiewowych)
Przy rozpoznaniu CD z pominięciem biopsji zawsze należy oznaczyć EMA-IgA (z drugiego pobrania krwi) oraz wykonać badania genetyczne HLA-DQ2/DQ8	Badanie HLA-DQ2/DQ8 nie jest konieczne do postawienia diagnozy CD bez biopsji, ale zawsze należy oznaczyć EMA-IgA z drugiego pobrania krwi
U dzieci <2 roku życia w przypadku ujemnych przeciwciał tTG-IgA należy przeprowadzić testy DPG-IgA	Diagnostykę CD zawsze rozpoczyna się od oznaczenia tTG-IgA i całkowitych IgA niezależnie od wieku pacjenta. U dzieci z niskim stężeniem IgA, w tym u pacjentów <2 roku życia, należy przeprowadzić testy DPG lub tTG bądź EMA w klasie IgG

CD – celiakia; DPG – deamidowane peptydy gliadynowe; EMA – przeciwciała przeciwendomyzjalne; ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; IgA – immunoglobuliny A; tTG – transglutaminaza tkankowa

Tabela 2. Objawy wskazujące na celiakię oraz grupy ryzyka jej wystąpienia

Objawy ze strony układu pokarmowego	Objawy spoza układu pokarmowego	Grupy ryzyka celiakii
<ul style="list-style-type: none"> Przewlekła i okresowo występująca biegunka Przewlekłe zaparcia oporne na leczenie Przewlekły ból brzucha Rozdęcie brzucha Nawracające nudności i wymioty 	<ul style="list-style-type: none"> Utrata masy ciała, zaburzenia rozwojowe, zahamowanie wzrostu/niskorosłość Opóźnienie dojrzewania płciowego, brak miesiączki Nadwrażliwość, przewlekłe zmęczenie Neuropatie Zapalenie stawów/ból stawów Przewlekła niedokrwistość z niedoboru żelaza Zmniejszona mineralizacja kości (osteopenia/osteoporoza) Powtarzające się złamania Nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej Defekty szkliwa Opryszczkowe zapalenie skóry Nieprawidłowe „wątrobowe” wyniki badań laboratoryjnych 	<ul style="list-style-type: none"> Krewni I stopnia Choroby autoimmunizacyjne: <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 choroby tarczycy choroby wątroby Zespół Downa, zespół Turnera Zespół Williamsa-Beurena Deficyt IgA

Diagnostyki CD nie należy rozpoczynać od wykonywania wielu testów serologicznych oceniających występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko deamidowanym peptydom gliadyny (DPG – deamidated gliadin peptide) w klasie IgA lub IgG bądź przeciwko natywnej gliadynie (AGA – anti-gliadin antibodies) w klasie IgA, gdyż nie zwiększają one czułości diagnostycznej. U pacjentów do 4 roku życia często stwierdza się podwyższone stężenia przeciwciał DPG i AGA, które ustępują samoistnie. Dlatego nie zaleca się wykonywania testów DPG-IgA u dzieci poniżej 2 roku życia, gdy podejrzewa się CD, a tTG-IgA są ujemne. Jeżeli u chorych stwierdza się niskie stężenia całkowitych IgA (<0,2 g/l w wieku powyżej 3 lat) lub deficyt IgA, to należy wykonać jeden z następujących testów w klasie IgG: tTG, DPG lub EMA.

Badania genetyczne

Eksperti ESPGHAN stwierdzili, że ryzyko zachorowania na CD w przypadku ujemnych wyników badań HLA-DQ2/DQ8 jest bardzo małe. Obecność haplotypu HLA-DQ2/DQ8 nie potwierdza jednak rozpoznania CD (około 30% populacji europejskiej ma taki haplotyp).

Na podstawie analizy opublikowanych danych wykazano, że badania genetyczne nie zwiększają dokładności diagnostycznej testów serologicznych. W związku z tym eksperci nie rekomendują wykonywania badań genetycznych haplotypu HLA-DQ2/DQ8 w przypadku rozpoznania CD bez biopsji jelitowej. Testy te mogą być przydatne w innych sytuacjach, np. przy stwierdzeniu CD potencjalnej i gdy występują trudności diagnostyczne (raczej w celu wykluczenia CD u osób bez haplotypu HLA-DQ2/DQ8).

Rozpoznanie CD bez biopsji

Diagnozę CD bez wykonywania biopsji można postawić jedynie u chorych z wysokim stężeniem tTG-IgA. Punkt odcięcia (cut off) wynosi co najmniej $10 \times$ GGN. W wytycznych podkreślono, że do badań należy używać testów z krzywą

kalibracyjną, która umożliwi odczytanie wartości $10 \times$ GGN. Przy rozpoznaniu CD z pominięciem biopsji nie zmieniono zasady wykonywania badania EMA-IgA jako testu potwierdzenia. EMA oznacza się z drugiego pobrania krwi. Nie ma potrzeby wykonywania badań genetycznych haplotypu HLA-DQ2/DQ8.

W analizie badań prospektywnych i retrospektywnych wykazano, że nie ma żadnych dowodów naukowych na to, że brak biopsji wiąże się z obawą niewykrycia CD, a decyzję o odstąpieniu od biopsji i oceny histologicznej wycinków można podjąć bez obawy, że postawi się nieprawidłową diagnozę. W badaniach przeprowadzonych w ramach projektu ProCeDE wykazano, że odsetek rozpoznania CD z pominięciem biopsji jelitowej u dzieci i młodzieży sięga 50%⁴.

W nowych rekomendacjach ESPGHAN 2020 rozszerzono grupę pacjentów, u których można zdiagnozować CD bez wykonywania biopsji jelitowej, o dzieci i młodzież bez symptomów wskazujących na tę chorobę. Najczęściej są to pacjenci należący do grup ryzyka, u których wykonuje się serologiczne badania przesiewowe. Jest to rekomendacja warunkowa i należy liczyć się z tym, że dodatnia wartość predykcyjna limitu $\geq 10 \times$ GGN dla tTG-IgA może być niższa w grupie bezobjawowej w porównaniu z chorymi z symptomami. W każdym przypadku diagnozy CD z pominięciem biopsji należy uzyskać zgodę od rodziców/opiekunów dziecka lub samego dziecka.

Eksperti nie rekomendują rozpoznania CD bez biopsji u chorych z deficytem IgA i z dodatkimi przeciwciałami w klasie IgG. Od tych osób należy pobrać wycinki do oceny histologicznej.

Badania histologiczne

Biopsję jelita cienkiego z pobraniem wycinków wykonuje się zawsze u pacjentów, u których stężenie tTG-IgA jest $< 10 \times$ GGN, oraz u chorych z deficytem IgA i dodatkimi przeciwciałami w klasie IgG. Do badań histologicznych należy pobierać co najmniej 4 wycinki z odcinka dalszego

dwunastnicy i przynajmniej jeden z opuszki dwunastnicy. Ocena wycinków z opuszki zwiększa szansę na postawienie prawidłowej diagnozy, gdyż zdarzają się pacjenci, u których zmiany zlokalizowane są jedynie w tej części dwunastnicy. Wystarczy stwierdzić obecność nieprawidłowej śluzówki w jednym wycinku, aby rozpoznać CD. Podobnie jak w wytycznych z 2012 roku autorzy uaktualnionych rekomendacji zalecają ocenę histologiczną w skali Marsha-Oberhubera³. Eksperci podkreślają znaczenie dobrej orientacji wycinków, gdyż skośne ułożenie wycinka często jest powodem nieprawidłowego rozpoznania. W opisie wyniku histologicznego powinno się uwzględnić liczbę IEL na 100 enterocytów oraz stosunek długości kosmków do głębokości krypt – wartość >2 wyklucza CD, natomiast <2 to cecha typowa dla CD. Podobnie jak w rekomendacjach z 2012 roku przy dodatnich przeciwciałach zmiany histologiczne oceniane jako Marsh 2 pozwalają rozpoznać aktywną CD.

Jeżeli wyniki badań serologicznych nie korelują z oceną histologiczną (dodatnie przeciwciała i brak zmian histologicznych), trzeba koniecznie wykonać powtórny ocenę histologiczną w ośrodku referencyjnym. W badaniach przeprowadzonych w ramach projektu ProCeDE wykazano, że różnice w ocenie histologicznej między ośrodkami lokalnymi a centralnym referencyjnym patologiem sięgają 7%, gdy ocenia się zmiany o charakterze Marsh 0-1 vs Marsh 2-3, i nawet 58%, gdy ocenie poddaje się wszystkie stopnie zmian (Marsh 0, 1, 2, 3A-3C)⁴. Zawsze należy brać pod uwagę, że przeciwciała, szczególnie autoprzeciwciała tTG i EMA, są bardzo swoiste dla CD w odróżnieniu od zmian histologicznych.

Celiakia potencjalna

Ta postać choroby występuje u pacjentów, u których stwierdza się autoimmunizację celiakalną (dodatnie tTG i EMA), a w badaniu histologicznym prawidłową błonę śluzową jelita cienkiego (Marsh 0) lub jedynie zwiększoną limfocytosę śródnałonkową (IEL $> 25/100$ enterocytów – Marsh 1). Aby rozpoznać CD potencjalną, oprócz stwierdzenia dodatnich tTG zawsze należy przeprowadzić test potwierdzający diagnozę – oznaczenie przeciwciał EMA oraz badanie haplotypu HLA-DQ2/DQ8.

Przy rozpoznaniu potencjalnej postaci CD należy zwrócić uwagę na zawartość glutenu w diecie (wszystkie badania serologiczne i histologiczne powinny być wykonane podczas stosowania normalnej diety uwzględniającej spożycie glutenu) oraz powtórnie ocenić wycinki w ośrodku referencyjnym.

Jedynie u osób z objawami można rozpocząć leczenie dietą bezglutenową. Każdy pacjent pediatryczny z rozpoznaniem potencjalnej postaci CD powinien być monitorowany

w ośrodku referencyjnym III stopnia mającym doświadczenie w diagnostyce i terapii CD.

Podsumowanie

Autorzy nowych wytycznych ESPGHAN 2020 dotyczących rozpoznania CD zalecają następujące postępowanie diagnostyczne:

1. Podstawowe badanie w diagnostyce CD wykonywane niezależnie od wieku dziecka to oznaczenie stężenia przeciwciał tTG-IgA wraz z oceną całkowitego stężenia IgA.
2. Przydatność stężenia przeciwciał DPG-IgA w rozpoznaniu CD u dzieci <2 roku życia jest mała, dlatego nie należy ich oceniać.
3. U dzieci z wysokim stężeniem przeciwciał tTG-IgA ($\geq 10 \times$ GGN) można rozpoznać CD bez wykonywania biopsji, pod warunkiem że stwierdzi się obecność przeciwciał EMA-IgA ocenianych w próbce krwi z drugiego pobrania.
4. Jeżeli spełnione są warunki wymienione w punkcie 2, nie ma potrzeby wykonywania badań genetycznych haplotypu HLA-DQ2/DQ8, aby rozpoznać CD z pominięciem biopsji jelitowej.
5. Postępowanie diagnostyczne opisane w punktach 1-3 dotyczy dzieci i młodzieży z objawami wskazującymi na CD, a także pacjentów bez symptomów, najczęściej należących do grup ryzyka.
6. Nie zmieniono w stosunku do wytycznych z 2012 roku zasad diagnostyki u dzieci i młodzieży z deficytem IgA (u których należy wykonać badania serologiczne w klasie IgG) oraz u pacjentów ze stężeniami tTG-IgA $<10 \times$ GGN – w obu tych grupach w celu potwierdzenia rozpoznania należy wykonać biopsję jelita cienkiego z oceną histopatologiczną wycinków.
7. Liczba wycinków potrzebnych do oceny histopatologicznej pozostaje taka sama jak w wytycznych z 2012 roku – należy pobrać co najmniej 4 wycinki z dystalnego odcinka dwunastnicy i przynajmniej jeden wycinek z opuszki dwunastnicy.
8. W przypadku rozbieżności między badaniem serologicznym a histologicznym zawsze trzeba wykonać powtórny ocenę preparatów histologicznych w ośrodku referencyjnym.
9. Potencjalną postać CD rozpoznajemy u pacjentów z dodatnimi przeciwciałami tTG i EMA i prawidłową śluzówką jelita cienkiego lub z podwyższoną limfocytosą śródnałonkową (IEL $>25/100$ enterocytów) oraz z haplotypem HLA-DQ2/DQ8.

Adres do korespondencji:
 prof. dr hab. n. med. Bożena Cukrowska
 Pracownia Immunologii, Zakład Patologii,
 Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
 al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa
 e-mail: b.cukrowska@ipczdj.pl

© 2020 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

ABSTRACT

Principles of diagnosis of coeliac disease – new 2020 ESPGHAN guidelines

In 2020, experts from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) published a modification of the 2012 diagnostic criteria for coeliac disease (CD). The changes are mainly concerned with the principles of CD diagnosis without a intestinal biopsy. According to the new 2020 ESPGHAN criteria, CD can be diagnosed without a biopsy in children and adolescents with symptoms suggestive of CD and in asymptomatic patients (mostly by screening in risk groups) whose tissue transglutaminase antibody levels (tTg-IgA) are >10x upper limit of normal (ULN) and who test positive for anti-endomysial antibodies (EMA-IgA) from a second blood draw. In these patients, it is not necessary to perform genetic testing for HLA-DQ2/DQ8 haplotype. The following article presents in detail the updated criteria for CD diagnosis and discusses changes from the 2012 ESPGHAN guidelines.

Piśmiennictwo

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for celiac disease and related terms. *Gut* 2013;62(1):43-52
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136-60
3. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardised scheme for pathologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185-94
4. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology* 2017;153(4):924-35
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70(1):141-56