

Obravnava otrok s celiakijo in z drugimi oblikami preobčutljivosti na gluten

Jernej Dolinšek

Uvod

Gluten je kompleks skladiščnih beljakovin, ki jih najdemo v nekaterih žitih, vključno s pšenico, ječmenom in ržjo. Škodljive beljakovinske frakcije pšeničnega glutena vsebujejo gliadine in glutenine – za razvoj celiakije so odgovorni gliadini. Gojenje žit, ki se je začelo pred približno 15.000–20.000 leti, je močno vplivalo na razvoj sodobnih civilizacij, žal pa se je izkazalo tudi, da nekateri ljudje žit ne prenašajo in lahko zbolijo z različnimi znaki in simptomi. Predvsem glutenu v zadnjih desetletjih, po odkritju njegovega škodljivega učinka za bolnike s celiakijo, namenja jo veliko zanimanja. Zaradi preprečevanja morebitnih resnih zapletov bolezni in celo smrtnega izida morajo bolniki, ki so preobčutljivi na gluten, upoštevati dieto brez glutena.

Glavne oblike reakcij na gluten, opisane v literaturi, so alergijske reakcije (alergija na pšenico) in avtoimunske reakcije (celiakija, herpetiformni dermatitis in glutenska ataksija). Pri obeh stanjih je reakcija na gluten posredovana z

aktivacijo imunskih celic v organizmu. Poleg celiakije in alergije na pšenico v zadnjem času vse pogostejše omenjajo primere preobčutljivosti na gluten, pri katerih ni mogoče dokazati niti alergijskih niti avtoimunskih mehanizmov.

Alergija na pšenico

Alergija na pšenico je neželena imunološka reakcija na beljakovine pšenice. Glede na način izpostavljenosti alergen in osnovne imunološke mehanizme alergijo na pšenico delimo na i) na klasično alergijo na hrano, ki prizadene kožo, prebavila ali dihala; ii) od pšenice odvisno anafilaksijo, sproženo z vadbo (WDEIA); iii) poklicno astmo (pekovska astma) in rinitis; iv) na kontaktno urtikarijo. Protitelesa IgE imajo osrednjo vlogo pri patogenezi teh bolezni, kjer je pomemben mehanizem navzkrižno povezovanje imunoglobulina (Ig) E s ponavljajočimi se sekvencami glutenskih peptidov, kar sproži sproščanje končnih mediatorjev, kot je histamin, iz bazofilcev in mastoci-

tov. V nekaterih raziskavah ugotavljajo, da je na pšenico občutljivega 0,5–9 % prebivalstva.

Celiakija

Celiakija je imunska posredovana enteropatija, ki jo sproži zaužitje glutena pri genetsko občutljivih posameznikih. Simptomi se običajno pojavijo postopno z značilnim časovnim zamikom več mesecev ali let po uvedbi glutena. Osnovni patofiziološki mehanizem pri celiakiji je avtoimunska reakcija, kar dokazujejo specifična avtoprotitelesa, ki jih lahko dokažemo v serumu bolnikov, predvsem protitelesa proti tkivni transglutaminazi (t-TG ali TGA) in anti-endomizijska protitelesa (EMA). Ocenjujejo, da celiakija prizadene približno 1 % (v nekaterih regijah do 3 %) splošne populacije. Pojavi se lahko v kateri koli starosti in pogosteje prizadene ženske kot moške (2:1). Stroga vseživljenjska dieta brez glutena je edini znan uspešen način zdravljenja celiakije, čeprav raziskovalci poskušajo razviti zdravila, ki bi na različnih prijemališčih vplivala na patofiziološki mehanizem, značilen za celiakijo.

V letu 2020 je delovna skupina za celiakijo Evropskega združenja za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano pripravila priporočila za diagnosticiranje celiakije. Priporočila omogočajo postavitev diagnoze brez izvedbe biopsije sluznice tankega črevesa pri otrocih in mladostnikih ne glede na prisotnost simptomov, torej tudi pri tistih, ki sodijo v skupine z večjim tveganjem, kot so bližnji sorodniki bolnikov s celiakijo, bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1, bolniki z avtoimunskimi boleznimi ščitnice in pomanjkanjem IgA ter bolniki z nekaterimi kromosomopatijami. Izkazalo se je namreč, da je tak pristop enako zanesljiv, hkrati pa za bolnike manj invaziven, kar je pomembna prednost predvsem v otroštvu. Za postavitev diagnoze brez biopsije morajo biti izpolnjeni določeni pogoji, kot sta izredno visoka koncentracija protiteles

proti tkivni transglutaminazi, ki presega 10-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, in dokaz antiendomizijskih protiteles ob kontrolnem odvzemu krvi, ki služi kot potrditveni test. Tak pristop ne zahteva več dokazovanja za celiakijo značilnega gentskega zapisa HLA-DQ2 ali DQ8. Postopek brez biopsije moramo jasno predstaviti bolniku ter njegovim staršem in skrbnikom, saj diagnozo postavimo za vse življenje. Zato je pomembno, da je zaupanje v diagnozo veliko, saj je s tem bolj dosledno tudi upoštevanje diete.

Če koncentracija za celiakijo specifičnih protiteles ni tako zelo visoka, še vedno izvajamo biopsijo sluznice tankega črevesa z dokazovanjem značilnih sprememb, kot so atrofija resic, hiperplazija kript in pomnoženo število intraepitelnih limfocitov, ki jih ocenjujemo z uveljavljeno oceno po Marshu. Posebno pozornost pri diagnosticiranju moramo posvetiti bolnikom s pomanjkanjem IgA, saj moramo v teh primerih za dokazovanje celiakije določiti za celiakijo značilna protitelesa razreda IgG, česar ne izvajajo v vseh laboratorijih.

Če je šlo pri priporočilih za diagnosticiranje celiakije predvsem za izboljšave, ki temeljijo na novih znanjih in vse večji zanesljivosti seroloških testov, do sedaj nismo imeli priporočil za sledenje bolnikov po postavljeni diagnozi. Ta priporočila so s strani iste delovne skupine objavili junija letos in so podprta z dokazi, ki jih žal ni veliko, saj se večina raziskav osredotoča na diagnosticiranje in ne na dolgoročno sledenje bolnikov. Priporočila tako sledijo nekaterim ustaljenim praksam in redkim kakovostnim raziskavam. Tako predvidevajo, da moramo prvi kontrolni pregled opraviti v treh mesecih po postavitvi diagnoze in nato na šest mesecev do normalizacije klinične slike in seroloških testov. Redne kontrolne preglede nato izvajamo vsako leto. Kontrolne preglede naj izvaja usposobljen pediater (gastroenterolog), lahko v sodelovanju z dietetikom. Ob kontroli obvezno spremljamo rast in razvoj, upoštevanje diete in kakovost življe-

nja. Med laboratorijskimi preiskavami spremljamo le tiste, ki so že prej kazale na kakršno koli pomanjkanje ali odstopanje (anemija, hipovitaminoze, kostna gostota), in seveda serološke teste za celiakijo. Testi, ki bi dokazovali prisotnost glutena v urinu ali v blatu, so sicer na voljo, a jih zaenkrat v klinični praksi ne priporočajo. V primeru hkratne prisotnosti drugih avtoimunskih bolezni, predvsem T1DM, moramo pripraviti načrt spremljanja skupaj z endokrinologi. V priporočilih opredelimo tudi način obremenitve z glutenom, ko obstaja dvom v pravilnost diagnoze, kar se z doslednim upoštevanjem smernic za diagnosticiranje celiakije zgodi le redko. Velik pomen pripisujemo tudi prehodu iz pediatrične oskrbe v oskrbo družinskega zdravnika in internista gastroenterologa, ki ga formalno izvedemo vsaj z zapisom natančnega povzetka vodenja, po možnosti v okviru tranzicijske ambulante. Čeprav so priporočila nova, ne prinašajo revolucije. Pomembno je zlasti, kako jim bomo sledili, saj je od tega v mnogočem odvisno tudi upoštevanje naših priporočil s strani bolnikov.

Neceliakalna preobčutljivost na gluten (NCGS)

Poleg celiakije in alergije na pšenico obstajajo primeri preobčutljivosti na gluten, pri katerih ne moremo dokazati niti alergijskih niti avtoimunskih mehanizmov. V takšnih primerih govorimo o neceliakalni preobčutljivosti na gluten (pšenico) (*angl.* NCGS ali NWGS). Že nekaj časa vemo, da je število posameznikov, ki upoštevajo dieto brez glutena, veliko večje od predvidenega števila bolnikov s celiakijo in alergijami. Motnja se kaže predvsem pri mlajših odraslih. Pogosteje so prizadete ženske, opisani pa so tudi redki primeri pri otrocih. Glavna omejitev sta nejasna patogeneza in pomanjkanje specifičnih biomarkerjev, zato je težko razlikovati med NCGS in drugimi, z glutenom

povezanimi motnjami. V nedavnih raziskavah so pokazali, da lahko k simptomom, ki jih doživljajo bolniki z NCGS, poleg glutena prispevajo tudi druge sestavine, kot so zaviralci pšenične amilaze-tripsina in nizko fermentirani, slabo absorbirani ogljikovi hidrati s kratkimi verigami. Edini način dokazovanja NCGS je dvojno slepa s placebom kontrolirana izpostavljenost glutenu, kar je izredno zamuden postopek. Možno je tudi odprto izključevanje in nato obremenitev v domačem okolju, kar pa je manj zanesljivo. S takšnim pristopom so pri ljudeh, ki so bili prepričani, da jim gluten škodi, v velikem odstotku ovrgli povezavo, medtem ko se je določeno število oseb, ki niso imele niti celiakije niti alergije na pšenico, na gluten odzvalo s težavami.

Zaključek

Kot pediatri moramo kljub polemikam v zvezi NCGS ostati pozorni in slediti novim znanjem in razvoju na področju motenj, povezanih z glutenom. Naš cilj mora biti, da pomagamo bolnikom z dokazano preobčutljivostjo na gluten z zdravljenjem na podlagi dokazov in uveljavljenih priporočil ter ne z zdravljenjem nejasnih simptomov in znakov z nepreverenimi ukrepi.

Literatura

1. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-toma A, Auricchio R, Castillejo G et al. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75(3): 369–86.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70(1): 141–56.
3. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7(6): 4966–77.
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 136–60.

5. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 13.

doc. dr. Jernej Dolinšek, dr. med.
(kontaktna oseba / *contact person*)

Enota za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano, Klinika za pediatrijo Univerzitetni klinični center Maribor Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija
jernej.dolinsek@ukc-mb.si