

Новини во дијагностика и третман на Целијачна болест во детската возраст

Доц. д-р Марија Димитровска-Иванова



СОДРЖИНА

01

ДЕФИНИЦИЈА

02

ИСТОРИЈАТ НА ЦБ

03

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА
НА ЦБ

04

ПАТОГЕНЕЗА И
КЛИНИЧКА
ПРЕЗЕНТАЦИЈА
НА ЦБ

05

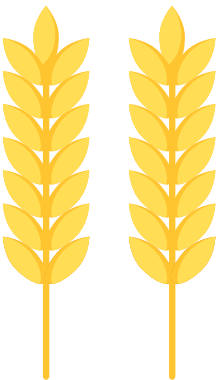
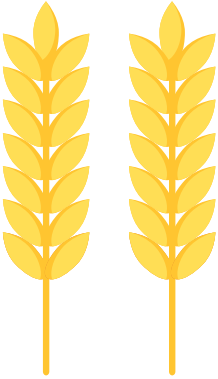
ДИЈАГНОСТИЧКИ
КРИТЕРИУМИ НА
ЦБ

06

ТРЕТМАН И
СЛЕДЕЊЕ НА
ПАЦИЕНТИ СО ЦБ

Дефиниција

- Имуно-посредувана системска болест
- Предизвикана од глутен и сродни проламини
- Кај генетски предиспонирани индивидуи
- Се карактеризира со:
 - присуство на различна комбинација од глутен зависни клинички манифестации
 - антитела за ЦБ (TGA, EMA, DGP)
 - HLA DQ2/DQ8 хаплотипови
 - ентеропатија



Историјат на Целијачна болест

- Aretaeus of Cappadocia
- Прв познат опис на ЦБ
- Прв век п.н.е
- Ја нарекол болеста “koiliakos”

“koella“ = (абдомен)

„Ако желудникот не може да ја задржи храната и таа поминува недигестирана и сирова и ништо не навлегува во телото, таквите лица ги нарекуваме целијаци“



Историјат на Целијачна болест

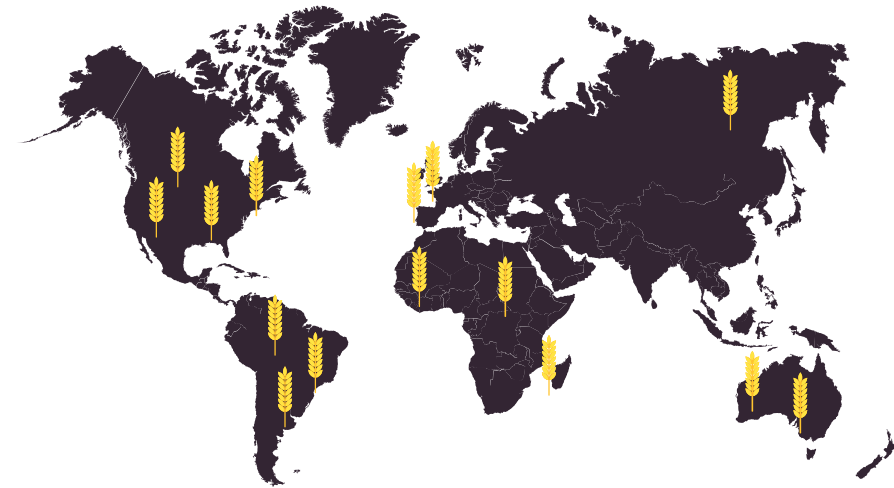
- 1887 Dr. Samuel Gee го пишува првиот модерен медицински опис на целијачната болест и претпоставува дека може да се лекува преку диета.
- 1924: Dr. Sidney Haas ги лекувал децата со целијачна болест со неговата диета со банани
- 1940s: Холандскиот педијатар Willem Karel Dicke теоретизира дека пченицата предизвикува целијачна болест и развил диета без пченица за лекување на пациенти со целијачна болест.
- 1952: англиски медицински тим објавува резултати од студии кои покажуваат како пациентите со целијачна болест се подобриле кога пченичното и 'ржаното брашно биле отстранети од нивната исхрана.
- 1956: Dr. Margot Shiner прва орална биопсија на цревна слузница кај дете со ЦБ
- 1970s: HLADQ2 ген е асоциран со ЦБ и Dermatitis herpetiformis
- 1980s: ЦБ е асоцирана со други автоимуни болести
- 1990s: ЦБ е прифатена како автоимуна болест со специфичен ген (или HLA-DQ2 или HLA-DQ8)
- 1997: Откриена е улогата на антигенската ткивна трансглутаминаза (TtG) кај ЦБ.

Епидемиологија на ЦБ

- Преваленцата на ЦБ во општата популација се проценува околу 1%
- Серопреваленца : преваленца на ЦБ со биопсија= 1,4:0,7%
- Највисока преваленца во Европа и Океанија (0,8%)
- Најниска преваленца во Јужна Америка (0,4%)
- Преваленцата на ЦБ е 1,5 пат повисока кај жените
- Преваленцата на ЦБ е 2 пати повисока кај децата

Ова се должи на:

- генетски фактори (ХЛА/не-ХЛА гени)
- фактори од околината (пченица, возраст на внес на глутен, ГИТ инфекции, ИРР, антибиотици)



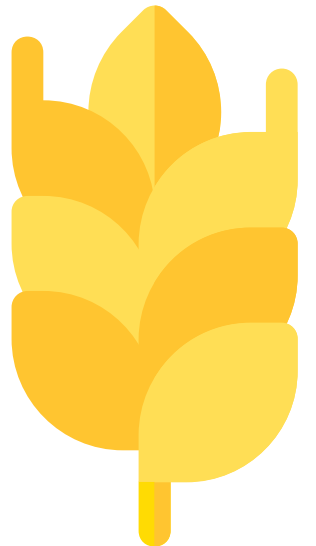
Епидемиологија на ЦБ

- ЦБ има два пика
 - Првиот пик е на возраст околу 2 години
 - Вториот пик е во тек на втората и третата декада од животот
- Неочекувана висока фреквенција на клинички атипични и други тивки форми на ЦБ
- Недијагностицирани : Дијагностицирани
5:1 – 13:1
- Касно поставување на дијагноза
 - возрасни > 10 години
 - деца > 2 години
- 85-95% од афицираните случаи остануваат недијагностицирани

Fasano A. Celiac disease--how to handle a clinical chameleon. N Engl J Med. 2003;348:2568–2570

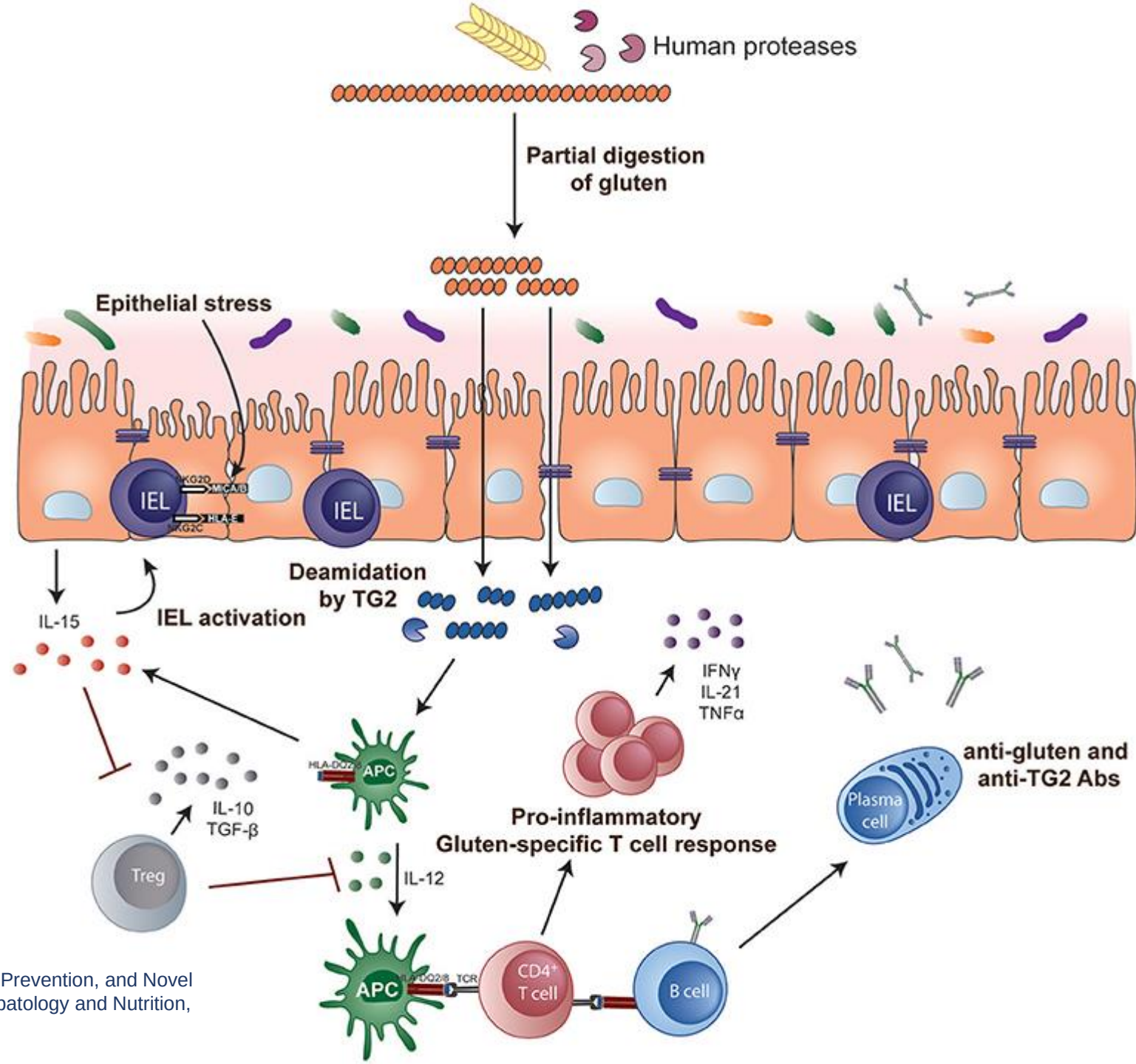
Bai J.C. et al. WGO-OMGE Practice Guideline Celiac Disease J Clin Gastroenterol. 2013 Feb;47(2):121-6

Raivio et al, JPGN 2008



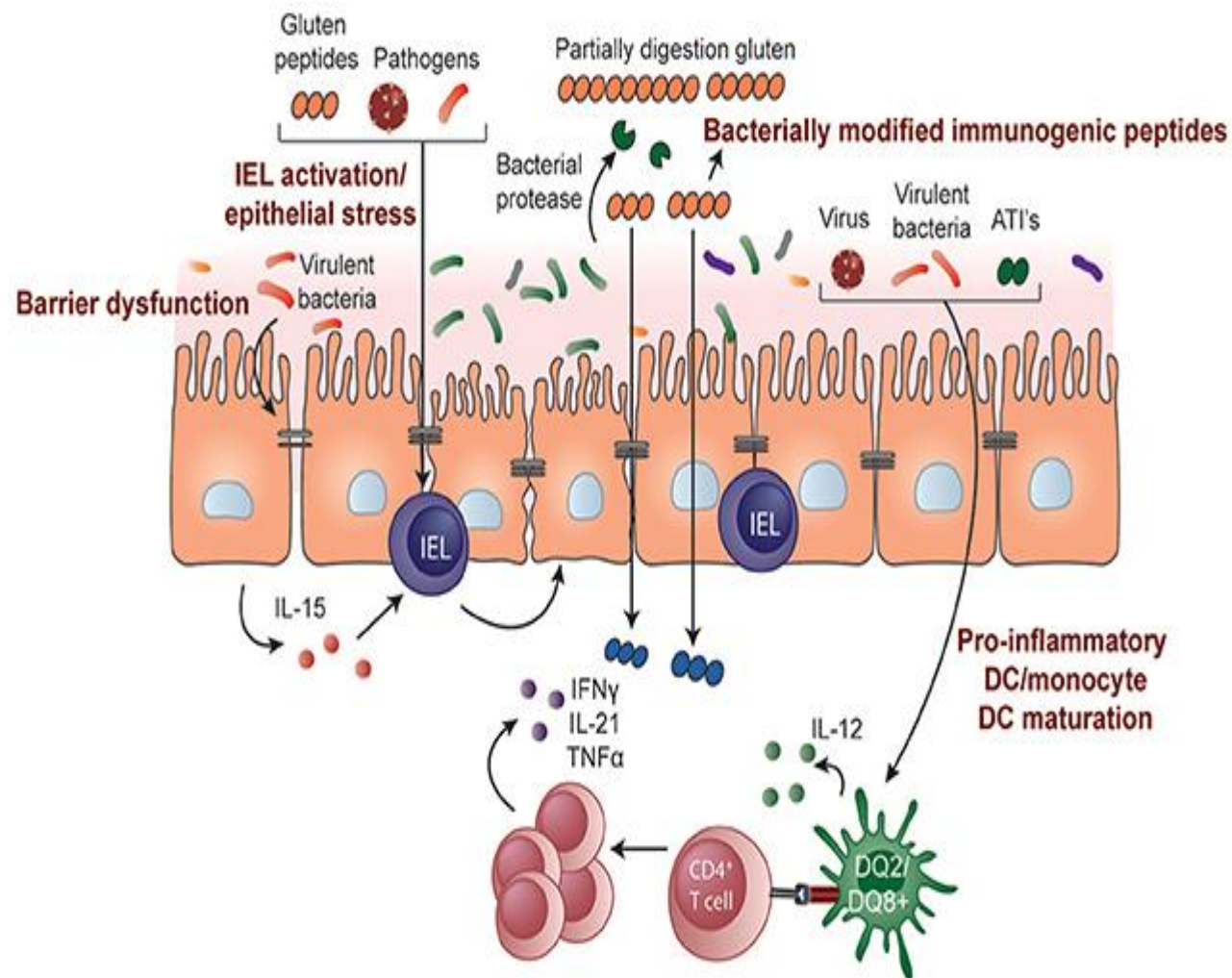
Патогенеза

- Глутенот се дигерира во глиадински пептиди
- Тие навлегуваат поради зголемена интестинална пермеабилност и доаѓаат до серозната страна на цревата
- Овде влегуваат во интеракција со Ttg со последична:
- Деамидација на овие пептиди со зголемен афинитет кон HLA DQ2 или DQ8 кои се на површината на APK
- На овој начин пептидот се презентира на T-Li
- Ова иницира ланец на настани вклучувајќи и ослободување на токсични лимфокини како IL-2 и IL-15
- Guandalini 2006
Интеракцијата со B-Li води до:
 - Продукција на Ab кон ензимот Ttg
 - Намалена активација на ептелниот заштитен пептид TGF-beta кој допринесува во оштетувањето на цревниот епител



Потенцијална улога на микроорганизмите и фактори од околината во патогенезата на Целијачна болест

- Микроорганизмите вклучувајќи ги коменсалните и опортунистичките патогени можат да допринесат во развојот на ЦБ преку:
 - Дигестија на glutenски пептиди
 - Нарушување на интестиналната бариера
 - Активација на IEL
 - Ослободување на IL-15
- Патогените бактерии, вирусите и неglutenските компоненти на пченицата (инхибиторите на амилаза трипсин) предизвикуваат активација на дендритични клетки и ослободување на инфламаторни медијатори и активација на CD4⁺T-Li



Клиничка презентација

- **Симптоматска ЦБ**

- Типична ЦБ

со знаци и симптоми од ГИТ

- Атипична ЦБ

екстраинтестинални симптоми и знаци

- **Асимптоматска ЦБ**

- Тивка (Silent) ЦБ: позитивни антитела

- Латентна ЦБ

- Потенцијална ЦБ

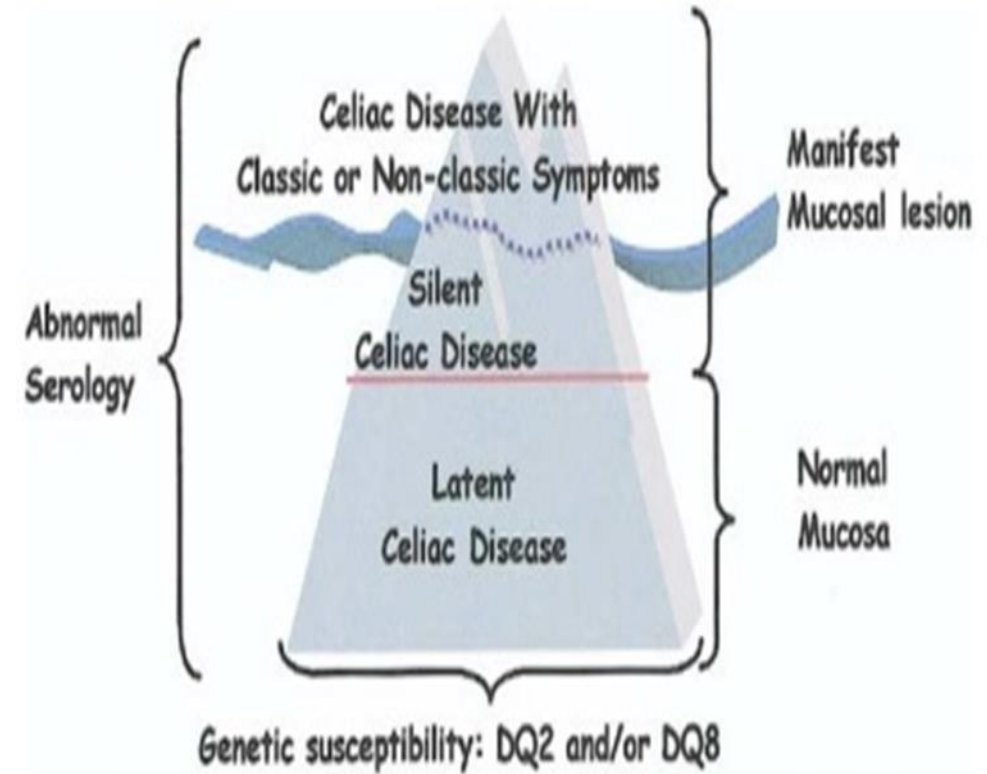


Figure 1. Clinical manifestations in pediatrics: the clinical iceberg.

Клиничка презентација

- **Гастроинтестинални знаци и симптоми**

- Хронична/интермитентна дијареа,
- Повраќање, малапсорпција
- Анорексија
- Абдоминална дистензија/болка
- Малнутриција, пад во ТТ, неподносливот на лактоза
- Хепатитис
- Констипација
- Неподносливот на лактоза
- Рецидивирачки афтозен стоматит

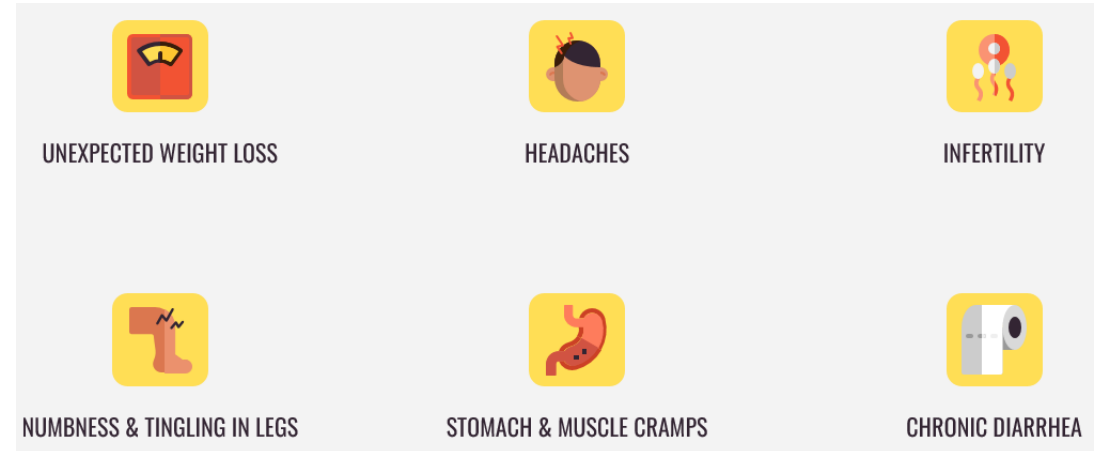


Клиничка презентација



- **Екстраинтестинални знаци и симптоми**

- пад во ТТ (< 10 или <3 перцентила)
- задоцнет пубертет, аменореа
- иритабилност/хронична малаксаност
- периферна невропатија, атаксија, парестезии, главоболка, депресија, мускулна хипотонија
- артритис/артралгија
- хронична феродефицитна анемија
- остеопенија/остеопороза, повторувачки фрактури
- рецидивирачки автозен стоматит > 3x годишно
- дерматитис херпетиформис
- оштетување на дентинот
- едеми на потколениците
- пораст на хепаталните ензими
- хиперпаратироидизам
- > aPTT, склоност кон крварење



Асимптоматска ЦБ

- **Тивка (Silent) ЦБ:** присуство на позитивни специфични антитела за ЦБ, HLA и наоди на тенкоцревна биопсија компатибилни за ЦБ но без доволни симптоми и знаци да обезбеди клиничко сомневање за ЦБ
- **Латентна ЦБ:** присуство на компатибилен HLA, но без ентеропатија кај пациент кој имал глутен зависна ентеропатија некогаш во животот. Пациентот може и немора да има симптоми и може и не мора да има специфични антитела за ЦБ.
- **Потенцијална ЦБ:** присуство на специфични антитела за ЦБ и компатибилен HLA хаплотип, но без хистолошки пореметувања во дуоденалните биопсии. Пациентот може но и не мора да има симптоми и знаци и може но и не мора да равије глутен зависна ентеропатија покасно.

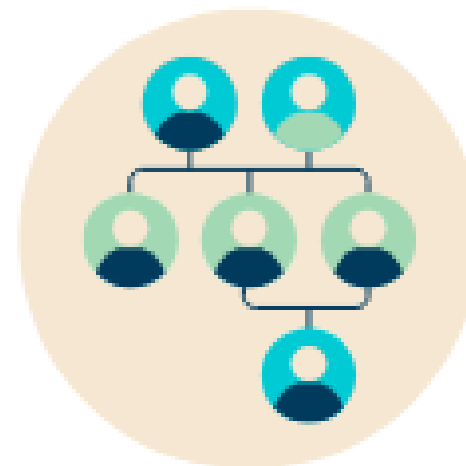
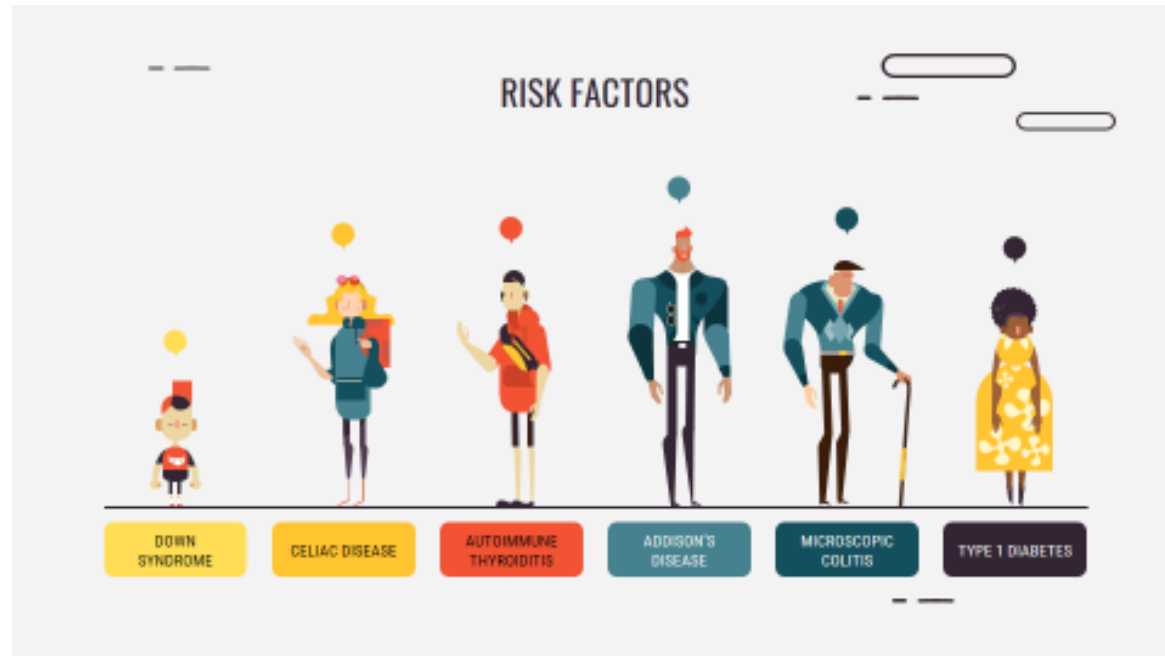
Но ваков наод може да се должи на:

- Внес на мали количини глутен пред биопсија
- Погрешно земен биотпичен материјал
- Погрешно интерпретиран патохистолошки наод

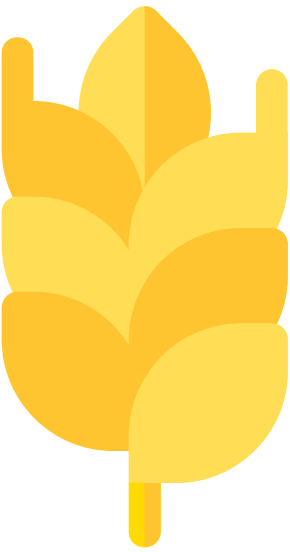
“потенцијана“ vs “вистинска“ ЦБ

Здружени болести со ЦБ

- Diabetes mellitus T1DM
- Хипотиреоза
- Автоимун хепатит
- CF
- Селективен IgA дефицит
- Dermatitis atopica
- Dermatitis herpetiformis
- Down Sy
- Turner Sy
- Шизофренија – почесто кај пациенти со ЦБ



Целијачна болест- дијагностички критериуми ESPGHAN



European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020

**Steffen Husby, [†]Sibylle Koletzko, [‡]Ilma Korponay-Szabó, [§]Kalle Kurppa, ^{||}Maria Luisa Mearin,
[¶]Carmen Ribes-Koninckx, [#]Raanan Shamir, ^{**}Riccardo Troncone, ^{**}Renata Auricchio,
^{††}Gemma Castillejo, ^{‡‡}Robin Christensen, ^{§§}Jernej Dolinsek, ^{||||}Peter Gillett,
^{¶¶}Asbjørn Hróbjartsson, ^{##}Tunde Koltai, [§]Markku Maki, ^{‡‡}Sabrina Mai Nielsen, ^{***}Alina Popp,
^{†††}Ketil Størdal, [†]Katharina Werkstetter, and ^{‡‡‡}Margreet Wessels*

(JPGN 2020;70: 141–157)



Нов дијагностички алгоритам



2020

СЕРОЛОГИЈА

1. Иницијано тестирање за ЦБ

- Тотален IgA и TGA- IgA

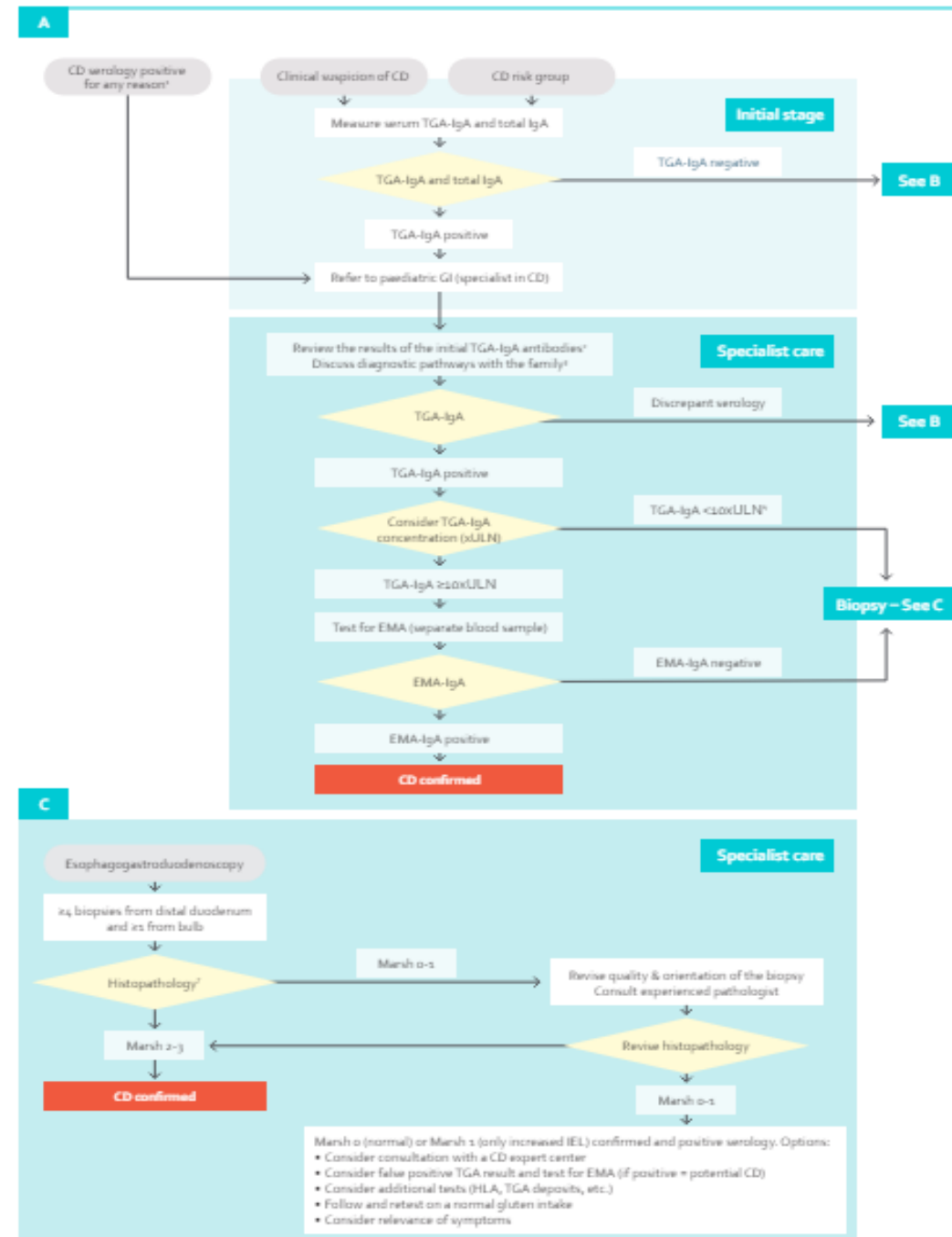
- Кај низок тотален IgA (<0.2 g/l кај дете > 3 години) се препорачуваат IgG тестови (TGA, EMA или DGP)

2. Дијагноза без биопсија доколку:

- TGA- IgA $\geq 10x$ над горна граница на нормала
- Позитивни EMA – IgA во втор примерок серум

3. Дијагноза со биопсија доколку:

- TGA- IgA < 10x над горна граница на нормала
- Кај сите пациенти со селективен IgA дефицит



Целијачна болест - СЕРОЛОГИЈА

- Ткивна трансглутаминаза 2 антитела TGA

- IgA/IgG
- ELISA

убиквитарен интрацелуларен ензим
квантитативни резултати

- висока сензитивност (>90%)
- висока специфичност (>90%)
- висока ППВ и НПВ



Целијачна болест - СЕРОЛОГИЈА

- Антиендомизиумски антитела (ЕМА)
IgA/IgG
ELISA, имунофлуоресценција

квантитативни резултати

- висока сензитивност (>95%)
- висока специфичност (>95%)
- висока ППВ и НПВ



Целијачна болест - СЕРОЛОГИЈА

- Деамидирани глиадински пептидни антитела (DGP)

IgA/IgG

ELISA

антиген: деамидиран глиадински пептид

маркер за аутоимунитет

квантитативни резултати

- висока сензитивност
- висока специфичност
- висока ППВ и НПВ



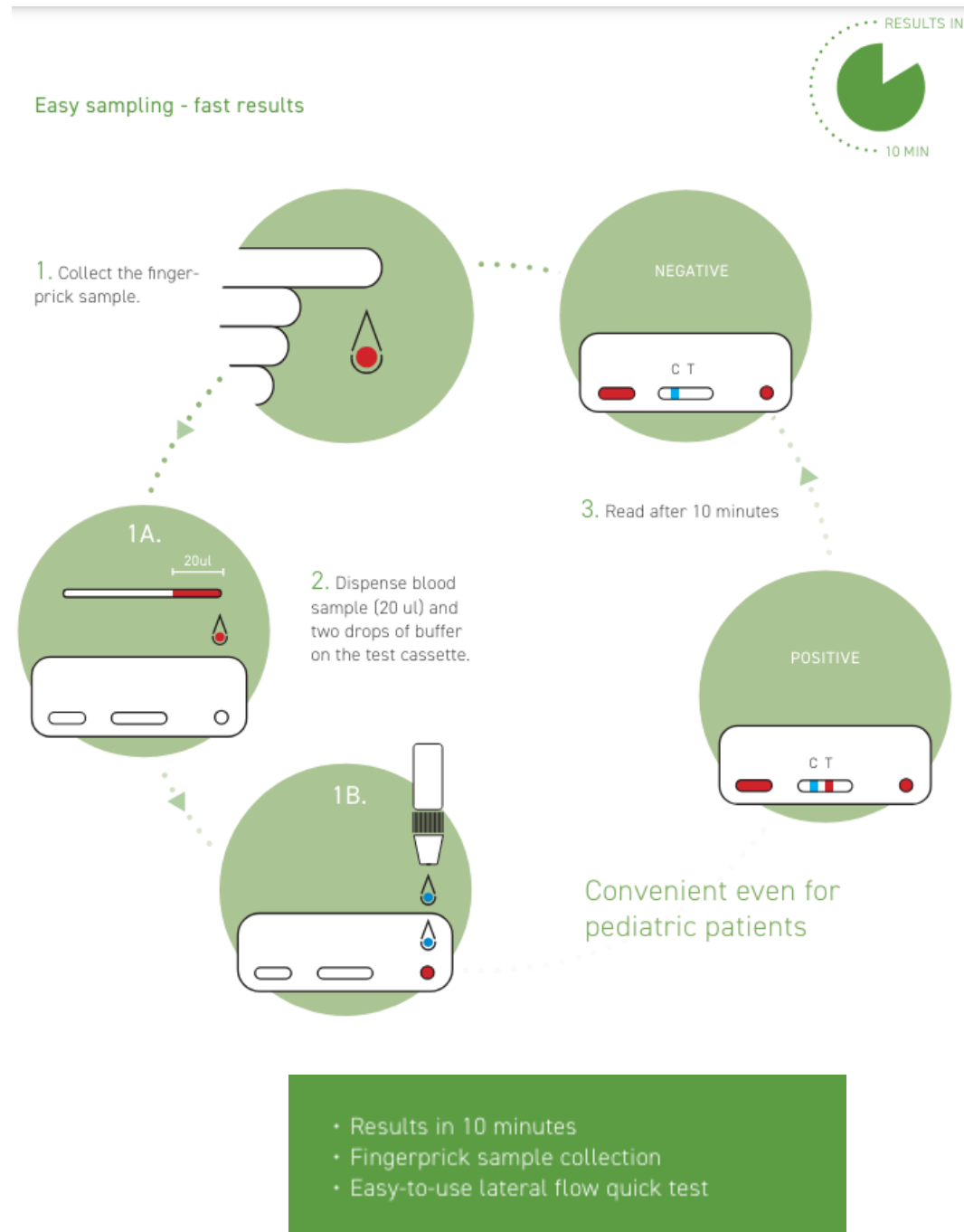
Целијачна болест - СЕРОЛОГИЈА

- Антиглиадински антитела
 - IgA/IgG
 - прв маркер на пазарот
 - ELISA
 - антиген: глиадин
 - комерцијални китови
 - мала сензитивност (50-90%)
 - мала специфичност (50-90%)
 - зголемени и кај IBD, алергија на храна.....
 - ниска ППВ и НПВ



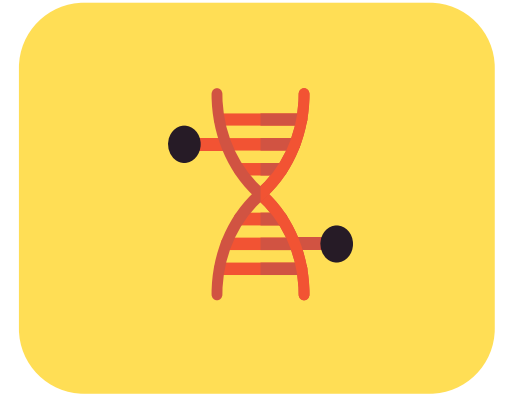
Целијачна болест

- Брзи тестови
 - prick тест од прст
 - имунохроматографија
 - антиген: сопствена t-TG
 - многу комерцијални китови (не се скапи)
 - интермедиерна сензитивност и специфичност



Целијачна болест – генетско тестирање

- Анализа на близнаци
- Фамилијарна појава – 10% полигенска болест
- HLA гени
- Chromosome 6p 21.3
 - > 95 % DQ2(HLA-DQA1*05 – DQB1*02) or
 - околу 5% DQ8(HLA-DQA1*03 – DQB1*0302)
- Не HLA гени
- Chromosomes: 2q33, 5q31-33, 19p13.1 регион на IL-2 и IL-21
- Негативен тест за HLA-DQ2/DQ8 укажува на многу мал ризик од ЦБ, додека изолиран позитивен резултат не ја потврдува дијагнозата!!!

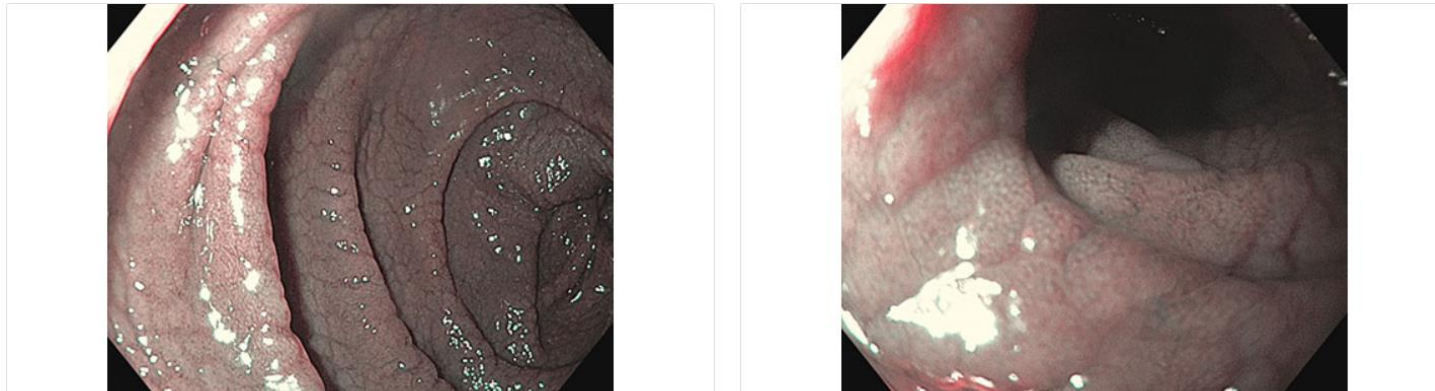


Целијачна болест – Ендоскопија Биопсија

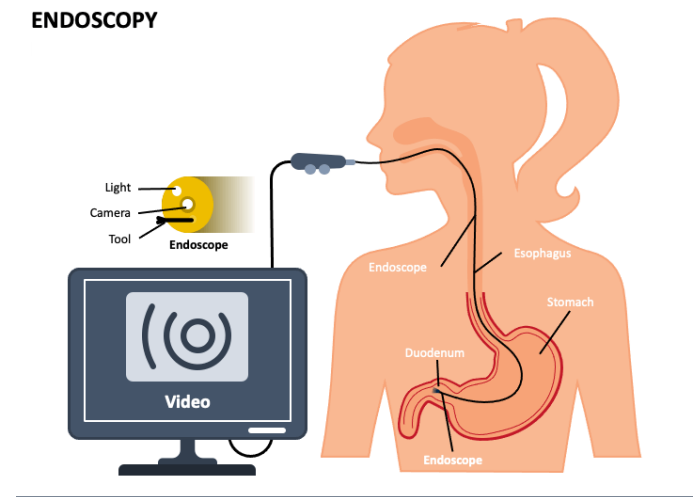
- ≥ 4 биопсии од дистален дуоденум и
- ≥ 1 биопсија од *bulbus duodeni*



Слика 1 Лево редовни дуоденални набори. Десната слика –ресички во облик на прст визуелизирани со NBI (Narrow band imaging) ендоскопија



Слика 2 Лево дуоденални набори со видливи пукнатини и нодуларен изглед. Поблизок поглед на наборите открива отсуство на ресички. Визуелизација со NBI ендоскопија



Целијачна болест - Хистологија

- Интестинална биопсија
- Промените на слузницата се изразени во дуоденумот и јејунумот:
 - цревните ресички се скратени или недостасуваат, слузницата е рамна
 - Хиперплазија на Либеркунови крипти
 - Lamina propria mucosae: > плазма клетки и лимфоцити „> број на интраепителни лимфоцити“
 - намален број на Пехарести и Панетови клетки

Промените се реверзибилни по започнување на диета без глутен

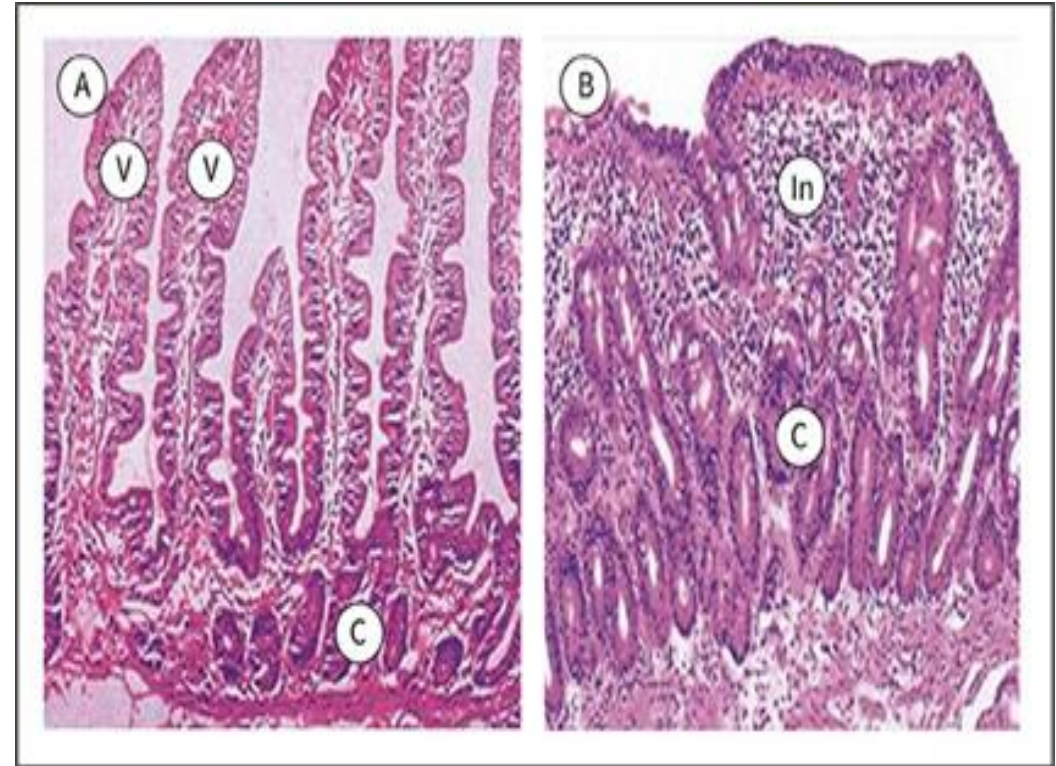
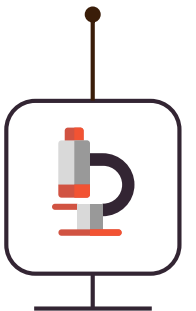
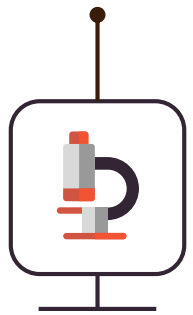


Figure 2 – Small bowel showing (A) normal jejunum containing villi (V) and short crypts (C). The coeliac jejunum in (B) shows villous atrophy, elongation of crypts (C) and intraepithelial lymphocytes (In)



Целијачна болест – Хистологија

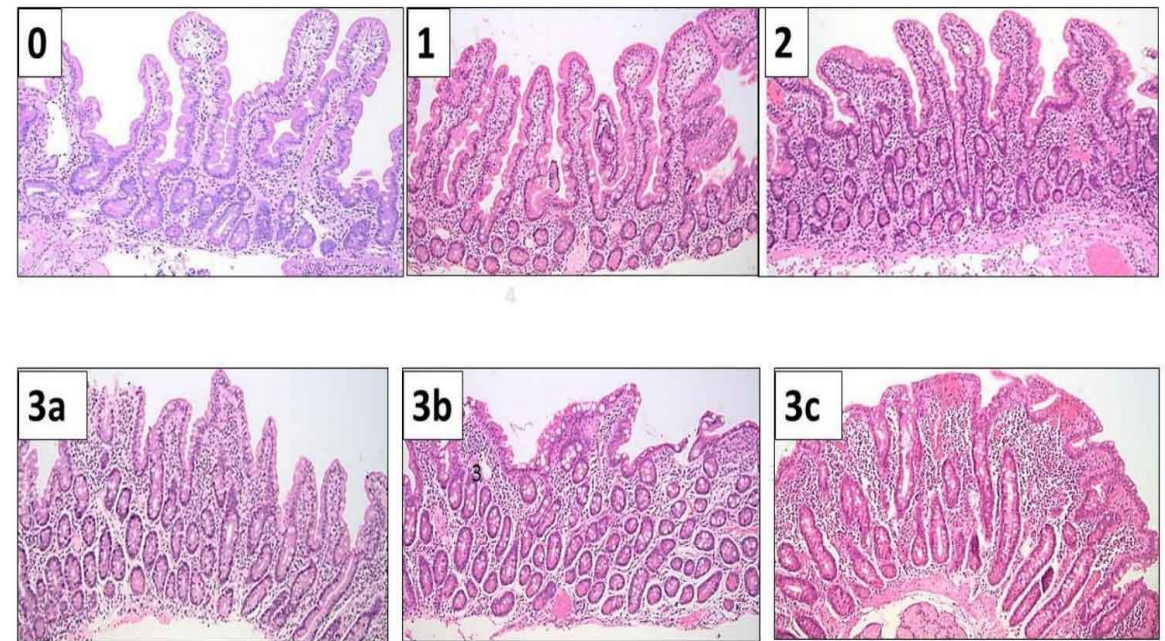
Модифицирана Marsh класификација

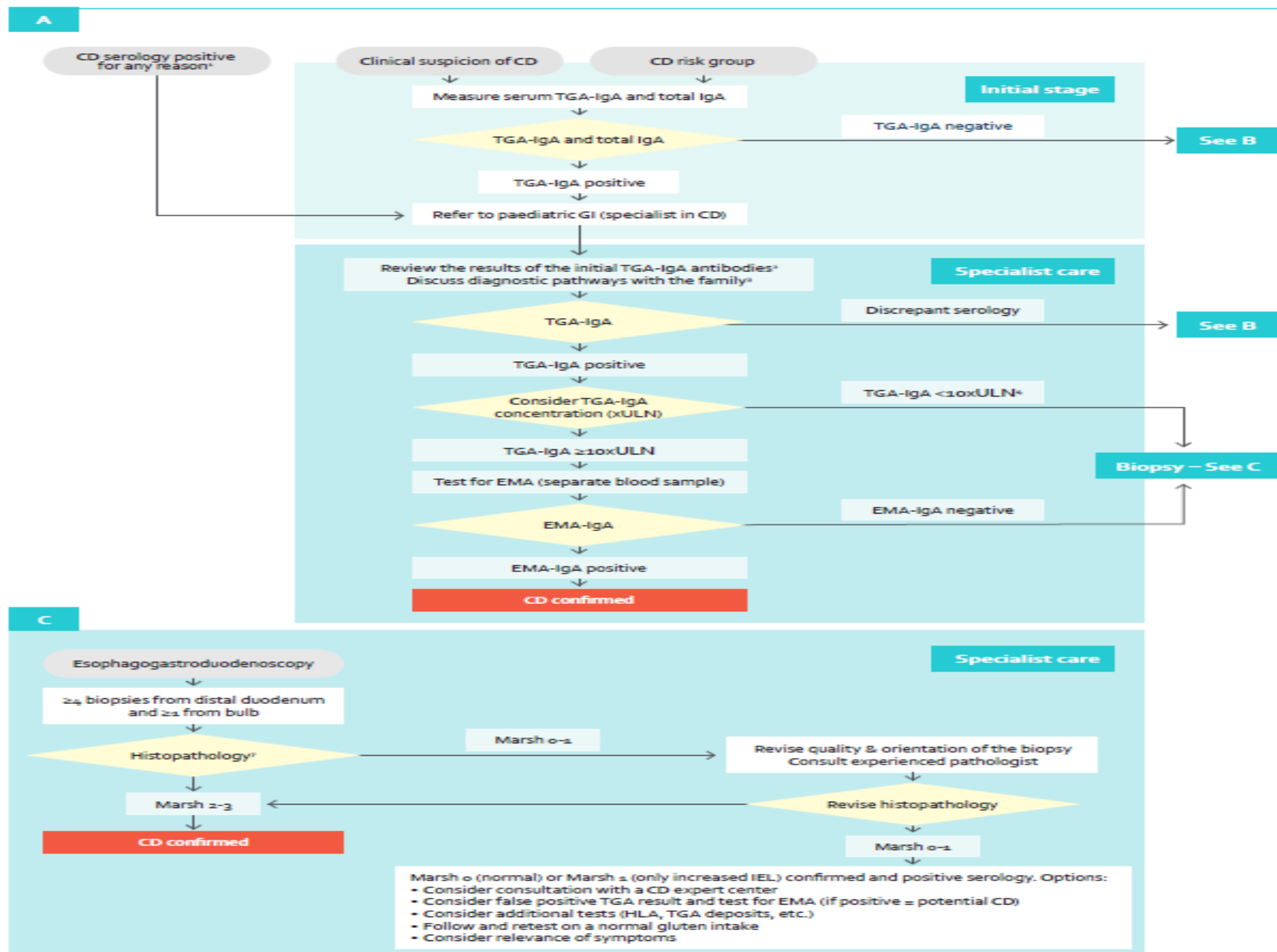


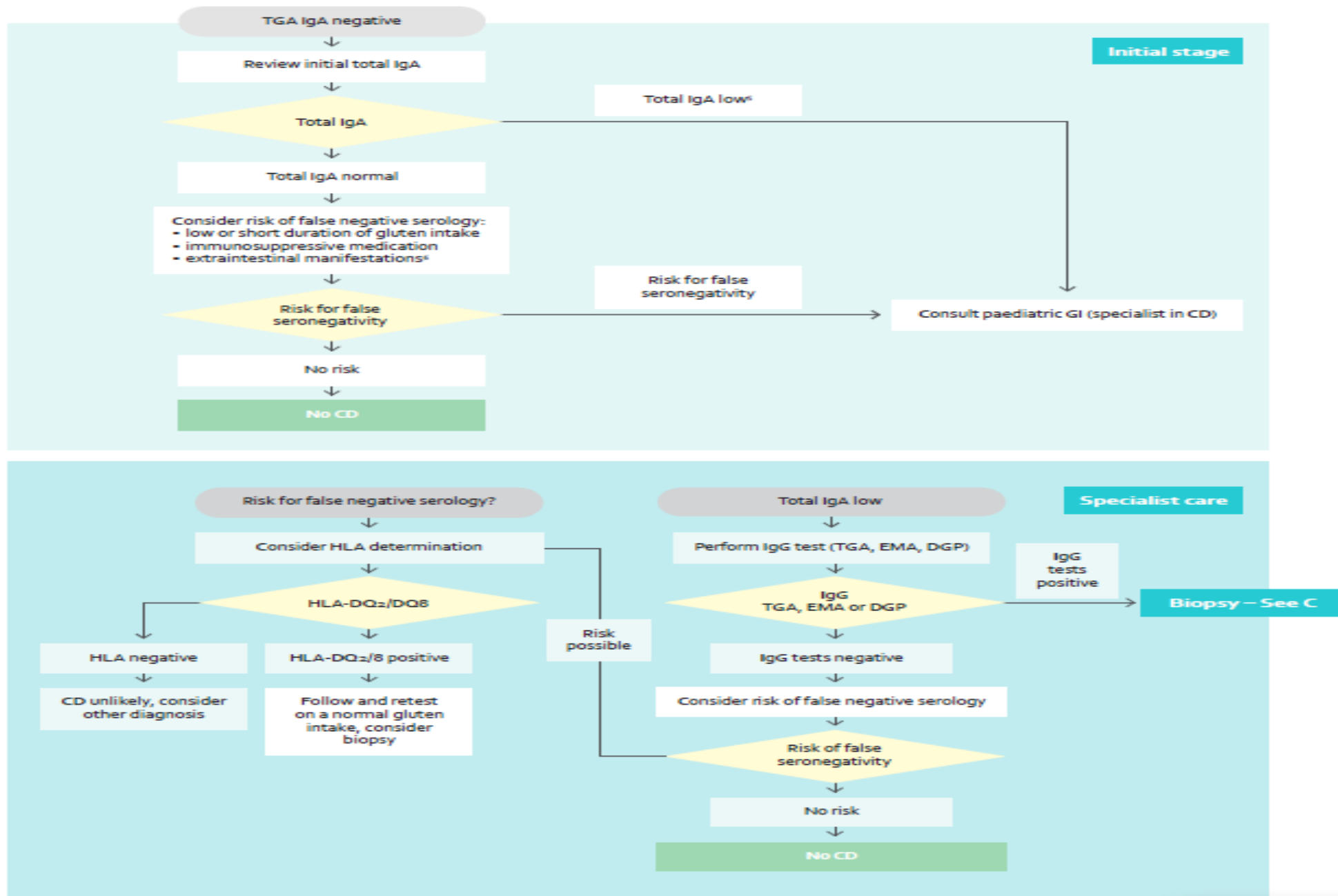
Type	Intraepithelial lymphocytes per 100 enterocytes	Crypts	Villi
0	< 40	Normal	Normal
1	> 40	Normal	Normal
2	> 40	Increased	Normal
3a	> 40	Increased	Mild atrophy
3b	> 40	Increased	Marked atrophy
3c	> 40	Increased	Absent

Type	Definition
0	Normal duodenal biopsy
I	Normal mucosal architecture with increased intraepithelial lymphocytes
II	Hyperplastic crypts, but near normal villi
IIIa	Hyperplastic crypts with partial villous atrophy
IIIb	Hyperplastic crypts with subtotal villous atrophy
IIIc	Hyperplastic crypts with total villous atrophy

MARSH STAGES



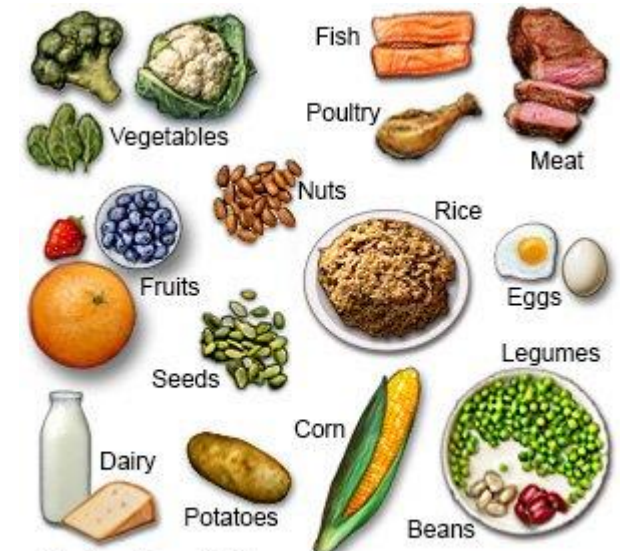




Терапија – Безглутенска исхрана

Gluten Free Diet

- Строга исхрана без глутен
- Елиминација на пченица, 'рж, јачмен, пивски квасец
- Може внес на пченка, соја, ориз, компир
- Безглутенско брашно
- Готови производи од безглутенско брашно
- Внимание на составот на индустриски припремена храна



Следење на пациенти со Целијачна болест ESPGHAN 2022

ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease

**†††††Maria Luisa Mearin, MD, PhD, ††Daniel Agardh, MD, PhD, §¶¶Henedina Antunes, MD, PhD,
#Abdul Al-toma, MD, PhD, **Renata Auricchio, MD, PhD, ††Gemma Castillejo, MD, PhD,
††Carlo Catassi, MD, PhD, §§Carolina Ciacci, MD, **Valentina Discepolo, MD, PhD,
¶¶Jernej Dolinsek, MD, PhD, ¶¶¶Ester Donat, MD, PhD, ***Peter Gillett, MbChB,
†††Steffano Guandalini, MD, PhD, †††Steffen Husby, MD, DMSc, §§§¶¶¶Sibylle Koletzko, MD,
¶¶¶Tunde Koltai, BEng, ####*Ilma Rita Korponay-Szabó, MD, PhD, †††††§§§§Kalle Kurppa, MD, PhD,
††Elena Lionetti, MD, PhD, ¶¶¶¶¶¶Karl Mårild, MD, PhD, #####Eva Martinez Ojinaga, MD, PhD,
*Caroline Meijer, MD, ††Chiara Monachesi, MSc, PhD, #####Isabel Polanco, MD, PhD,
*****Alina Popp, MD, PhD, ††††Maria Roca, BSc, PhD, ††††Alfonso Rodriguez-Herrera, MD, PhD,
§§§§§Raanan Shamir, MD, ¶¶¶¶¶Ketil Stordal, MD, PhD, **Riccardo Troncone, MD, PhD,
¶¶¶¶¶Francesco Valitutti, MD, PhD, #####Anita Vreugdenhil, MD, PhD, *****Margreet Wessels, MD, PhD,
†††††Penny Whiting, MSc, PhD; on behalf of the ESPGHAN Special Interest Group on Celiac Disease*

Препораки за амбулантско следење на пациенти со ЦБ

- Првата контрола се препорачува по 3 месеци од поставувањето на дијагнозата
- Контрола порано во случај на влошување на клиничката слика и покрај стриктната безглутенска диета или доколку детето имало потешка клиничка презентација на почеток или сериозни лабораториски нарушувања
- Следните контроли да бидат на секои 6 месеци се до нормализација на TTG, а потоа на 12-24 месеци
 - ГИТ и есктраинтестинални знаци и симптоми
 - параметри на раст (ТТ, ТВ)
 - TGA-IgA (ELISA, EIA)
 - IgG (TGA, EMA, DGP) кај селективен IgA дефицит
 - CBC, Iron, Folic acid, Vitamin B12, Vitamin D
 - AST, ALT
 - FT4, TSH



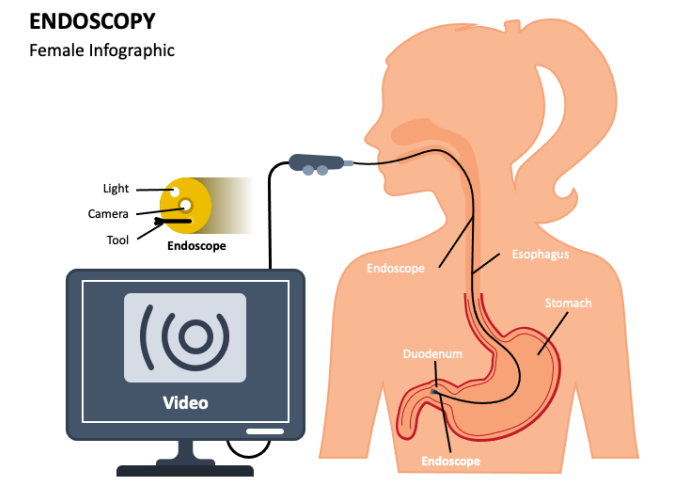
Перзистентно зголемени TGA-IgA?

- TGA-IgA се нормализираат меѓу 18-24 месеци по започнување на безглутенска диета (Gluten Free Diet)
- Перзистентно зголемени TGA-IgA по 6-12 месеци од GFD
 - несоодветно спроведување на GFD
 - користење на други тестови за серолошка детекција на TGA-IgA



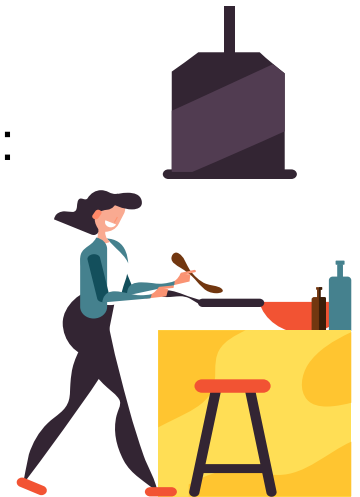
Кога е потребна Ре(биопсија)?

- Заздравувањето на интестиналната мукоза се следи преку нормализирањето на вредностите на TGA-IgA
- Нема потреба од ре(биопсија) на тенкото црево кај деца на GFD со јасно клиничко подобрување
- Ре(биопсија) се препорачува кај селектирани случаи:
 1. кога постои сомневање за оригиналната дијагноза
 2. сомнение за појава на дополнителна состојба:
 - M. Crohn's
 - SIBO
 - CMPA
 - Autoimmune enteropathy



Кога и како да се изведе оптеретување со глутен?

- Индицирано кај деца сомнителни за ЦБ но кај кои GFD е започната пред да се постави сигурна дијагноза за ЦБ.
- HLA типизација кај сите сомнителни деца пред оптеретување со глутен
- Ингестија на глутен 10-15г/ден во тек на 3-6 месеци се очекува да предизвика промени на слuzницата на тенкото црево кај повеќето деца со ЦБ
- TGA-IgA по еден месец од оптеретување со глутен а потоа
- TGA-IgA на секои 3 месеци во тек на 1 година
- При појава на симптоми или пораст на TGA-IgA се прави езофагогастродуоденоскопија со тенкоцревна биопсија
- Доколку не се јават симптоми ниту пораст на TGA-IgA во тек на една година:
 - се дозволува нормална исхрана со глутен
 - TGA-IgA да се следат на секои 1-2 години



Нови терапевтски стратегии за целијачна болест

- **Gluten neutralizer**
 - протеолиза на глутен на глутамин и пролински остатоци,
 - секвестрација на глијадин во интестинален лумен
- **Gluten transportation disruptor** - отстранување на глутен од дигестивниот тракт
- **Antigen processing enzymes disruptor** - инхибиција на трансглутаминаза 2 на цревното ткиво
- **Имуномодулаторна терапија** - можни големи несакани ефекти
 - враќање на толеранција на глутен преку репрограмирање на Т клетките кои реагираат на глутен
 - индуцирање на имун одговор
 - HLA-DQ2/ DQ8 blocker – блокира врзувачки места на HLA-DQ2/ DQ8 алелите и превенира имуна активација
- **Пробиотици - Bifidobacterium lactis, VSL#3**
 - подобрување на цревната дисбиоза и дигестија на глутенските пептиди
- **Рефрактерна целијачна болест**
 - Budesonide
 - IL- 15 blocker
 - TNF- α blocker

БЛАГОДАРАМ!

Дали има прашања?

marija.dimitrovska@ugd.edu.mk

www.fmn.ugd.edu.mk

