

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TERAPIA BOLII CELIACE (2)

Present Data in the Diagnosis and Treatment of Coeliac Disease (2)

Prof. Dr. Dan Olteanu¹, Dr. Alexandru Diaconescu¹, Prof. Dr. Radu Voiosu², Dr. Andrei Voiosu²,
Asist. Univ. Dr. Cristina Olariu³

¹Spitalul Universitar de Urgență, București

²Spitalul Clinic Colentina, București

³Institutul Național de Boli Infecțioase Matei Bals, București

REZUMAT

Boala celiacă (BC) prezintă interes prin creșterea incidenței sale în ultima jumătate de secol, prin problemele de diagnostic ca și dificultățile și costurile terapiei. După sumarul datelor recente privind etiologia, patogenia și manifestările bolii, autorii insistă asupra valorii metodelor de diagnostic, cu evaluarea comparativă a serologiei versus biopsia de intestin subțire. Sunt trecute în revistă principalele situații în care se impune un diagnostic diferențial și sunt actualizate datele privind boala celiacă care nu răspunde la dieta fără gluten. Perspectivele terapeutice includ: glutenazele (clivează peptidele „toxice” ale glutenului); larazotide acetat (octapeptid dintr-o proteină secretată de vibriionul holeric, care inhibă permeabilitatea epiteliului intestinului subțire); modificări genetice ale grâului cu reducerea peptidelor toxice; analogi ai peptidelor grâului; inhibitori ai transglutaminazei tisulare.

Cuvinte cheie: malabsorbție, leziuni mucoase duodenale, dietă fără gluten

ABSTRACT

Coeliac disease incidence rised during the last 50 years and represents a concern by diagnostic problems and costs. The recent data regarding etiology, pathogeny, comparative diagnostic value of serology and small intestinal biopsy are summarised. The new data about refractory celiac disease to gluten free diet and therapeutic perspectives are also presented (glutenases, larazotide acetate, genetic alteration of cereals, tissular transglutaminase inhibitors etc).

Keywords: malabsorption, duodenal mucosal lesions, gluten-free diet

Endoscopia și biopsia de intestin subțire (IS)

Semnele endoscopice pot lipsi și absența lor nu elimină diagnosticul. Ele există în boala relativ severă: absența pliurilor mucoasei – aplatizarea mucoasei; așezarea pliurilor în segmente semicirculare („scalloping”) – leziune nespecifică (apare și în HIV, giardiază, enterita eozinofilică); modelul („pattern“-ul) „în mozaic”. Când endoscopia nu este posibilă se recomandă folosirea capsulei endoscopice (care nu permite biopsia) sau a enteroscopiei (care permite și biopsia).

Biopsia de intestin subțire (IS)

Indicații

Pentru diagnosticul inițial la toți adulții din grupa populațională cu risc înalt pentru boală celiacă. La adulții cu serologie negativă din grupa de risc scăzut pentru boală, diagnosticul se exclude fără a mai fi necesară biopsia.

Ulterior, biopsia se poate repeta: în caz de lipsă de răspuns la dieta fără gluten; la biopsie inițial negativă ori echivocă la pacienți cu serologie pozitivă; în caz de diagnostic incert; după testul de încercare la gluten. De asemenea, pentru confirmarea

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Dan Olteanu, Spitalul Universitar de Urgență București, Str. Splaiul Independenței, Nr. 169, sector 5, București

E-mail: dr_olteanu@yahoo.com

diagnosticului inițial (diagnostic definitiv) se obișnuie o a 2-a biopsie la 12 luni sau chiar 24 luni de dietă fără gluten, spre a documenta dispariția (reversibilitatea) leziunilor; mulți renunță azi la re-biopsia pentru un diagnostic definitiv și susțin diagnosticul pe baza retrocedării simptomelor și negativării testelor serologice; nu există un consens, însă există puține dovezi că evoluția clinică este semnificativ influențată prin rebiopsia la 12 luni iar raportul cost-beneficiu nu este stabilit (5,6).

Recomandări tehnice

Se recomandă > 6 biopsii, din sedii multiple, leziunile fiind parcelare (5). 1-2 biopsii vor fi prelevate din bulbul duodenal (în 9-13% cazuri, leziunile se află exclusiv în bulb) (19); >4 biopsii se vor preleva din DII: prelevarea a >4 biopsii din DII dublează rata de diagnostic comparativ cu prelevarea a < 4 biopsii (20). Într-un studiu, numai la 39% pacienți au fost recoltate > 4 biopsii (20). Se cer fragmente bioptice cu 3-4 vili și cripte bine orientate și clar vizibile. Precizia biopsiei poate fi crescută prin tehnici de colorare și endoscopia cu magnificație. La pacienți cu biopsie inițială negativă și la cei ce nu răspund la dieta fără gluten, uneori, biopsia jejunală găsește leziunile.

Leziunile bioptice

Cu cât boala este mai severă, leziunile sunt mai extinse distal (la jejun, ileon). Severitatea bolii se corelează mai mult cu extensia leziunilor decât cu gravitatea lor. La dieta fără gluten, leziunile distale se vindecă primele.

Atrofia vililor* (parțială, subtotală, totală) este leziunea cea mai tipică, dar nu patognomonică. Explică, prin reducerea suprafeței de absorbție tulburările de absorbție intestinală. Atrofia vililor a fost explicată prin efectul citotoxic al gliadinei (citokine) asupra enterocitelor înalt specializate pentru absorbție. Enterocitele se desprind precoce și se pierd în lumen (pierdere suplimentară de Fe). La dieta fără gluten atrofia vililor este reversibilă în 3-4 luni, 12 luni sau chiar 24 luni și uneori 5 ani. Tendința actuală este ca reversibilitatea să se poată documenta după 12 sau 24 luni de dietă fără gluten.

*Vilii au 0,5-1 mm înălțime și sunt tapetați cu enterocite mature, înalt specializate pentru absorbție. Sunt celule cilindrice cu citoplasmă eozinofilă. Suprafața liberă a enterocitelor este PASĂ iar marginea „în perie” alcătuită din microvili crește suprafața luminală de 10-40 de ori. Nucleii sunt bazali. Printre enterocite există celule „goblet” secretoare de mucus și alte celule (nediferențiate, neuroendocrine, celule „cup”, „tuft”, M). Celulele vililor provin din celulele stem criptale și migrează în sus fiind cu atât mai specializate absorbției cu cât sunt mai aproape de vârful vililor; ele au un turn-over la fiecare 5-7 zile.

Mucoasa este aplatizată dar nu este atrofică (datorită hiperplaziei criptale). Atrofia vililor antrenează creșterea compensatorie a multiplicării enterocitelor în cripte. Întrucât hiperplazia criptală precede atrofia vililor, se postulează că declanșarea compensatorie a hiperplaziei criptale apare când vilii nu s-au atrofiat, dar enterocitele deja suferă (reticul endoplasmic redus, cu deficit de sinteză de dizaharidaze și proteaze), leziuni degenerative (vacuole citoplasmice și mitocondriale) și altele. De asemenea, joncțiunile intercelulare apar afectate (la microscopie electronică) favorizând penetrarea paracelulară a peptidelor imunogene din intestin.

Raportul înălțimii vililor față de adâncimea (lungimea) criptelor scade de la > 3/1 spre 1 și chiar < 0,5 (Tabelul 4).

TABELUL 4. Gradarea atrofiei vilioase (pentru pacienți pediatrici) (21)

Atrofie vilioasă		Raport înălțime vili/adâncime cripte
Grad 1		2,5-2
Grad 2		2-1
Grad 3	Totdeauna	1-0,5
Grad 4	boală celiacă	<0,5

Hiperplazia criptală, cu elongația semnificativă a criptelor.**

Hiperplazia criptelor precede atrofia vilioasă și este un efect compensator la efectul citotoxic asupra enterocitelor absorbante ale vililor. Crește proliferarea celulelor criptale.

Celulele criptale au o rată de creștere (multiplicare) mai mare la pacienții netratați comparativ cu cei tratați sau cu normalii (22). Producția de celule criptale pe oră crește de > 6 ori pentru fiecare criptă. Aceste celule îmbătrânesc precoce. Ciclul lor celular = 50%. Criptele conțin celule stem, precursori ai enterocitelor (atât criptale cât și ale vililor) și celulelor „goblet” în cursul regenerării mucoasei. Histologia și histochimia celulelor criptale sunt normale. Celulele stem se află la baza criptelor și răspund de regenerarea atât a enterocitelor care migrează în sus spre vârful vililor, cât și a celulelor criptale care populează criptele. Celulele criptale

**Criptele lui Lieberkühn se află în jurul vililor și coboară în lamina propria până la musculara mucoasei. Epiteliul lor este mai imatur față de cel al vililor fiind mai degrabă secretor decât absorbant. Exceptând enterocitele criptale, în cripte se găsesc celulele stem și celulele Paneth (funcție antiinfecțioasă) ambele existând exclusiv în cripte (la baza criptelor) și se mai găsesc celule care există și în epiteliul de suprafață: celule goblet, celule neuroendocrine, celule „tuft” și „cup”. În cripte (la baza lor) se deschid glandele Brunner (în duoden, descrescător de la DI la DIII) care se află în submucoasă și secretă o secreție alcalină dar și factori bactericizi și factor de creștere epitelial.

sunt mai ales secretorii și mai puțin absorbitive. Enterocitele vililor sunt predominant absorbitive și specializarea lor absorbitivă crește progresiv, cu mișcarea celulelor spre vârful vililor.

Creșterea numărului de limfocite intraepiteliale (LIE) peste pragul de 25 limfocite la 100 de enterocite. Acest prag a fost propus de Corazza (26) și general admis, în defavoarea pragului inițial de >40/100 propus de Marsh (24). Este cea mai precoce și cea mai constantă modificare. Poate persista după reversarea atrofiei vilioase. Poate fi singura leziune morfologică în boala celiacă.

Nu este specifică; poate fi prezentă în alte condiții, în afara bolii celiace: duodenita peptică, infecția cu *Helicobacter pylori*, proliferarea bacteriană în IS, sprue tropical, AINS, enterita limfocitară (23). Aceste limfocite intraepiteliale sunt mai ales CD8 (puține CD3+).

Creșterea numărului de LIE, singură, nu permite diagnosticul de boală celiacă, dar nu-l exclude.

LIE au rol în dezvoltarea bolii celiace refractare iar când apar LT aberante și cresc CD3+ și scad CD8, răspund de constituirea limfomului T asociat enteropatiei (LTAE).

Creșterea numărului de limfocite (CD4T helper) și plasmocite în lamina propria. Crește de 2-6 ori producția de IgA (mai ales), dar și IgG, IgM. Există, de asemenea, eozinofile și un număr mic de neutrofile. Normal, în lamina propria se găsește un număr mic de mononucleare (limfocite și plasmocite; în hipogammaglobulinemie lipsesc plasmocitele în biopsia de IS) dar și mastocite, fibroblaști, macrofage, neutrofile, eozinofile. Lamina propria conține țesut conjunctiv reticular și este cuprinsă între membrana bazală a epitelului și musculara mucoasei (pătură musculară groasă cât 3-10 celule).

Alte leziuni

Leziunile adiționale, cu valoare diagnostică limitată, sunt enterocitele care devin cuboidale (reversibile la celule cilindrice în 7 zile de dietă fără gluten) și pierderea orientării bazale a nucleilor ca

și pseudostratificarea nucleilor. De asemenea, vilii apar neregulați, scurtați, fuzați și repartizați în arii inegale. Sunt afectate joncțiunile intercelulare cu creșterea permeabilității mucoasei. Marginea în perie este redusă.

Cea mai severă leziune, leziunea de etapă finală („end-stage lesion“) este mucoasa hipoplasică, atrofică, cu atrofi criptală, leziune ireversibilă care apare la pacienții care nu răspund la dieta fără gluten.

Caracteristică pentru diagnostic (dar nu patognomonică – vezi Tabelul 6) este asocierea atrofiei vilioase cu hiperplazia criptală și creșterea numărului de limfocite intraepiteliale; atrofia vilioasă este necesară pentru un diagnostic morfologic caracteristic.

Clasificarea Marsh (24) – Oberhuber (25) – Corazza (26) recunoaște mai multe tipuri și grade ale asocierii leziunilor morfologice – Tabelul 5. Marsh a propus evoluția progresivă a BC în stadii (tipuri): stadiul preinfiltrativ (0), creșterea LIE, eveniment inițial (1), hiperplazia criptală (2), atrofia vililor (3).

Diagnosticul este susținut în tipurile 3a, 3b, 3c, respectiv gradele B1 și B2 în prezența celor trei leziuni morfologice, atrofia vililor fiind obligatorie. Asocierea atrofiei vilioase cu creșterea numărului de limfocite intraepiteliale și cu hiperplazia criptală este caracteristică pentru boala celiacă, dar nu este patognomonică întrucât leziunile din boala celiacă pot exista în multe alte situații (tabelul 6).

În tipurile 0, 1 și 2 diagnosticul de boală celiacă nu se poate susține (creșterea LIE apare în multe alte situații – citate mai sus), dar nici nu se poate exclude.

Histologia este necesară pentru încadrarea în definițiile Oslo ale formelor de boală celiacă (Tabelul 1).

Legat de alte situații în care apar leziunile caracteristice bolii celiace, menționăm că din 100 enteropatii non-celiace 70 sunt inițial clasate ca boală celiacă (27).

În enteropatiile nonceliace pot apărea: creșterea numărului de limfocite intraepiteliale (23), hiperplazie criptală, atrofi vilioasă – ca leziuni izolate ori asociate.

TABELUL 5. Clasificarea Marsh, Oberhuber, Corazza

Marsh modificată Oberhuber (5)	Criterii histologice			Corazza
Tipul	Creșterea numărului de limfocite intraepiteliale: >25/100 (Corazza)	Hiperplazie criptală	Atrofi a vililor	
0	Nu	Nu	Nu	Nici unul
1	Da	Nu	Nu	Grad A
2	Da	Da	Nu	
3a	Da	Da	Da (parțial)	Grad B1
3b	Da	Da	Da (subtotal)	
3c	Da	Da	Da (total)	Grad B2

TABELUL 6. Condiții care mimează morfologic o boală celiacă (nu sunt reversibile la dieta fără gluten) (5,27)

Enteropatia	Leziuni ca în BC inclusiv atrofia vililor
Sprue tropical	+ (minoră)
Proliferare bacteriană în IS	+
Enteropatia autoimună*	+
Alte boli autoimune	
Medicamente: AINS, olmesartan	+
Boala Whipple	+
Sprue colagenos(colagenic)**	+
Enterita limfocitară microscopică; duodenita limfocitară***.	LIE
Infecția cu <i>Helicobacter pylori</i>	LIE
Boala Crohn	+
Gastro-enterita cu eozinofile	
Limfomul intestinal	+
Tuberculoza intestinală	+
Boala grefă contra gazdă	+
Malnutriție	+
Enteropatia din SIDA	+
Gastro-enteropatia virală (prelungită)	+
Alergia alimentară (la proteine din lapte de vacă)	+
Intoleranță la proteinele din soya, la lactoză	+
Duodenita peptică	+
Gastrinomul	+
Giardiaza	+
Boala grefă contra gazdă	+
Agamaglobulinemie	+
Terapie cu radiații ori citotoxică	+

*Enteropatia autoimună se afirmă pe prezența anticorpilor antienterocit și pe biopsia intestinală cu apoptoză criptală și dispariția celulelor „goblet“.

**În sprue colagenic există atrofiile viloză cu depunere de colagen subepitelial și în lamina propria; apare în boala celiacă sau poate fi idiopatic sau însoțește inflamații intestinale (enteropatie autoimună, enteropatie medicamentoasă) cu morfologie de boală celiacă. Răspunde la corticoterapie.

***Duodenita limfocitară are o suprapunere („overlap“) cu boala celiacă.

20% din pacienții cu enterită microscopică (ca și >7% din cei cu sindrom de intestin iritabil, forma diareică) au de fapt boală celiacă.

Avantajele și dezavantajele biopsiei de IS sunt sintetizate în Tabelul 7.

Alte explorări în boala celiacă

Testele pentru malabsorbție – nu sunt specifice bolii celiace. Steatoreea poate fi atestată prin dozarea grăsimilor în scaun iar testul la D-Xiloză poate fi pozitiv în boala ileală severă.

Anemia prezentă la 50%, ușoară-moderată. Deficitul de fier este obișnuit, cu microcitoză, cauzat de malabsorbția Fe și pierderile crescute de Fe prin celulele descuamate. Deficitul de folat este obișnuit, cu macrocitoză (deficitul de B12 este neobișnuit). Asocierea celor 2 deficite: anemie dimorfică.

Calcemie scăzută și fosfatemie crescută. 70% din cei cu boală celiacă au osteopenie sau osteoporoză. În cazuri severe: osteomalacie. Osteodensitometria este indicată totdeauna (riscul de osteoporoză poate apărea în timp chiar la cei pe dietă fără gluten).

Hipoalbuminemie până la apariția de edeme hipoproteice.

ALT și AST crescute, de obicei la asimptomatici, fără o boală hepatică clinic semnificativă (care apare rar) cu reversibilitate la dieta fără gluten în >95% cazuri. Rareori se asociază hepatita autoimună sau ciroza biliară primitivă.

Imagistica

Radiologia IS – dilatații ale anselor IS, cu tranzit mai lent; pliuri mai groase ori total dispărute în cazuri severe; uneori jejunul seamănă cu ileonul: aspectul delicat de penaj al jejunului e înlocuit de îngroșare marcată a pliurilor și rectitudinea valvulelor conivente (devin drepte).

Se indică în caz de suspiciune a unui limfom ori altor complicații ca și în diagnosticul altor boli ale IS (Crohn, diverticuli, colagenoze).

Videocapsula endoscopică se recomandă când este bănuită o complicație; când este refuzată ori nu se poate efectua endoscopia inițială. Nu permite biopsia. Enteroscopia cu balon poate fi, de asemenea, utilă în aceste situații ca și în diagnosticul BC refractare; permite biopsia.

Asocierea tuturor metodelor imagistice poate fi necesară: examenul baritat, capsula endoscopică, enterografia CT ori RMN. CT ori RMN pot evidenția atrofia splinei, ascita, adenopatia mezenterică (obișnuită în BC activă – nu necesită alte explorări), uneori ganglioni mezenterici caviți care pot exista și în limfomul T intestinal și în afara limfomului.

Diagnostic diferențial

Intoleranța la lactoză, fructoză, sensibilitatea nonceliacă la gluten (nu are leziunile BC și acestea nu apar la încărcarea la gluten), alte enteropatii care pot avea leziunile morfologice ale bolii celiace (tabelul 6), rezecții de ileon terminal, insuficiența pancreatică exocrină, boli colestatice. Colita microscopică și insuficiența pancreatică exocrină se pot asocia bolii celiace și vor trebui excluse în caz de lipsă de răspuns la dieta fără gluten.

Complicații

Neoplazia celulelor T se asociază cu jejunita ulcerativă și limfomul T asociat enteropatiei la gluten.

TABELUL 7. Histologia: avantaje și dezavantaje

Avantaje	Dezavantaje
<ul style="list-style-type: none"> • Biopsia IS este necesară pentru diagnosticul inițial al bolii la marea majoritate a adulților (5,6): la toți adulții cu risc mare pentru boală și la adulții cu serologie negativă din grupa populațională cu risc redus pentru boala celiacă. • O dietă fără gluten începută numai pe baza serologiei pozitive nu diferențiază o boală celiacă de sensibilitatea la gluten. • Biopsia de IS este necesară după diagnosticul inițial (re-biopsia) la cei ce nu răspund la dieta fără gluten, cei cu biopsie inițială negativă și serologie pozitivă, după încărcarea la gluten, în caz de diagnostic neclar. Uneori este utilă re-biopsia după 12 luni de dietă fără gluten pentru a confirma diagnosticul (se elimină o sensibilitate nonceliacă la gluten). • Posibilitatea testelor serologice fals negative ori fals pozitive. • Biopsia este necesară pentru formele de boală celiacă (clasificarea Oslo). • Biopsia este necesară pentru a diagnostica boala care nu răspunde la dieta fără gluten și pentru a diagnostica și clasifica boala celiacă refractară (în tipul 1 și tipul 2). • Biopsia este necesară pentru a diagnostica complicațiile și bolile asociate bolii celiace. • Biopsia este necesară în cadrul testului de încărcare la gluten. 	<ul style="list-style-type: none"> • Metodă invazivă. Testele serologice sunt preferate de pacienți și au o înaltă sensibilitate și specificitate. • La adulții cu risc redus pentru boală celiacă cu teste serologice negative boala se exclude în lipsa biopsiei. • La copii < 2 ani, diagnosticul pozitiv se susține în lipsa biopsiei la valori ridicate ale IgA-tTG (>10x LSN)+EMA+HLA pozitive. • La adulții care refuză ori nu pot efectua endoscopia, dieta fără gluten se poate începe fără biopsie, la anti-tTG>45U/mL + EMA pozitiv. • Histologia poate fi non-diagnostică: leziuni parcelare, leziuni uneori în jejun ori în bulbul duodenal, leziuni cauzate de numeroase alte boli (o serologie pozitivă susține o boală celiacă). • Monitorizarea bolii și a aderenței la dietă se efectuează exclusiv prin serologie. • Re-biopsierea după 12 luni de dietă fără gluten poate fi suplinită adesea prin reducerea nivelului anticorpilor și retrocedarea simptomelor.

Diagnosticul presupune examenul baritat al IS, CT, RMN, biopsie de IS cu întreaga grosime a peretelui (laparotomie ori laparoscopie). Apariția jejunitei ulcerative ridică suspiciunea de limfom T.

Limfomul T reprezintă 50-75% din neoplaziile din BC și apare mai des în boala celiacă netratată timp îndelungat (20-40 ani). Poate fi și extraintestinal. Global, apare rar, în 6-8% cazuri de BC. Adesea limfomul IS este însoțit de ulcerării (uneori singurul semn endoscopic). Semnul ce atrage atenția este boala celiacă refractară la dieta fără gluten, sau care inițial a răspuns și ulterior nu mai răspunde. Tratament – radiochimioterapie plus chirurgie. Supraviețuire 5 ani în 8-25% dintre cazuri.

Jejunita ulcerativă, boală asociată neoplaziei de celule T, se prezintă cu febră, durere abdominală, sângerare, perforație. Terapia cere dietă fără gluten și în lipsă de efect (boală refractară), corticoterapie și imunosupresie (azatioprină).

Cancere (incidența crescută a neoplaziilor în BC are mecanism necunoscut):

- de IS. Crește și riscul de limfom B al IS;
- scuamos de esofag și orofaringe;
- cancer colonic;
- cancere extra-gastrointestinale (cancer hepatic primar).

Dieta fără gluten reduce riscul acestor cancere la riscul populației generale, după 5 ani de menținere.

Sprue collagenos apare uneori ca o complicație (ori asociere?) a bolii celiace; nu răspunde la dietă fără gluten. Necesită corticoterapie. Sprue collagenos mai apare și în enteropatia autoimună ori medicamentoasă sau este idiopatic.

Forme particulare de BC

Boala celiacă care nu răspunde la dieta fără gluten: Un răspuns parțial (suboptimal) la dieta fără gluten indică proba de încărcare la gluten (Fig. 4). Etapele de diagnostic și măsurile terapeutice pentru lipsa de răspuns sunt prezentate în Fig. 5. Peste 90% din pacienți răspund în > 6 luni de dietă fără gluten; < 10% nu răspund de la început la > 12 luni de dietă sau leziunile reapar după o perioadă de răspuns inițial.

Lipsa de răspuns la dieta fără gluten apare în situațiile:

a) Continuă ingestia ocultă de gluten, sugerată de persistența creșterii anti tTG. Se va restrânge la maxim aportul de gluten: se evită berea, sucurile de fructe, soia, medicamentele care pot conține gluten în excipienți, supele comerciale, cârnații, sosurile („dressing“-uri), înghețata, rujul de buze, cremele pentru buze. Se consultă un dietetician. Alte intoleranțe alimentare sau alergii trebuie, de asemenea, depistate și înlăturate, ele putând evolua paralel cu boala celiacă.

b) Existența altei afecțiuni care are leziunile bolii celiace (Tabelul 7). Colita microscopică este găsită în 6% din cazuri, la cei care nu răspund la dietă, sindromul de intestin iritabil în 22%, proliferarea bacteriană în 6%. Alte afecțiuni ca alergii alimentare (la proteine din soia și lapte de vacă) apar în 1%. Uneori o insuficiență pancreatică exocrină, o agamaglobulinemie se găsesc în cursul explorării diagnostice. La fel, sensibilitatea nonceliacă la gluten, alergii la grâu trebuie luate în considerare.

c) Rareori, când leziunile persistă și nu se depistează nici o altă boală care ar putea mima leziunile

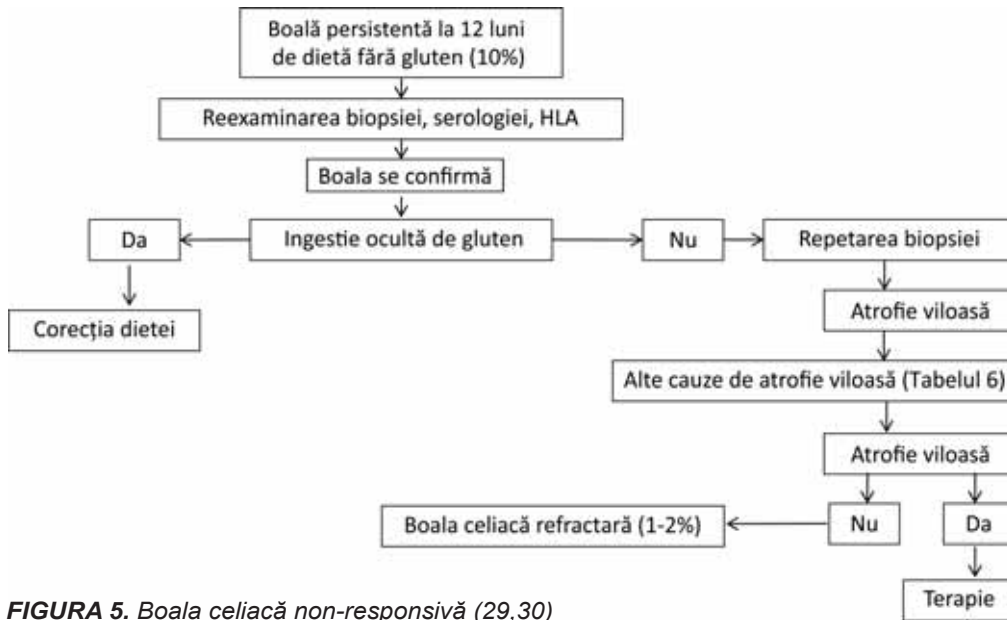


FIGURA 5. Boala celiacă non-responsivă (29,30)

de boală celiacă, se declară boală celiacă refractară (1-2% din pacienți).

În tipul 1 de BC refractară, limfocitele T sunt normale și prognosticul este bun.

Limfocitele din tipul 2 de boală celiacă refractară sunt mai ales CD3+ câtă vreme CD8 lipsesc. LT din tipul 2 de boală refractară sunt aberante, au un rearanjament al genei receptorului T clonal.

Limfocitele din colita limfocitară în afara bolii celiace sunt mai ales CD8+ câtă vreme cele din colita limfocitară asociată bolii celiace sunt rareori CD8+. Cei cu boală celiacă refractară au o mai mare prevalență a limfocitozei colonice decât cei cu boală celiacă responsivă. Tipul 2 de boală celiacă refractară necesită corticoterapie + imunosupresie și eventual infliximab.

Corticoizii/Prednisolon în doză de atac 40 mg/zi; dacă pentru întreținere este nevoie de >10 mg/zi, pentru evitarea unei doze crescute de corticoid se adaugă azatioprina sau 6MP. Ciclosporina poate, uneori, salva viața în BC refractară și poate reversa rezistența la corticoizi. Budesonid („enteric coated“) este preferat de unii corticoterapiei sistemice, fiind apreciat ca terapie de linia întâi: 9 mg Entocort/zi este eficient atât la cei cu, cât și la cei fără colită microscopică coexistentă. Efecte adverse cu profil bun. Mesalamina cu eliberare în IS (Pentasa) poate fi eficientă și ca atac și ca întreținere, dar e mai puțin eficientă decât corticoizii. Asupra eficienței infliximab există unele raportări pozitive și poate fi eventual folosit.

Uneori tipul 2 nu răspunde la nici o terapie. LT aberante din tipul 2 de boală celiacă refractară sunt citotoxice: crește masiv IL15.

Asocieri cu boala celiacă

Boli autoimune (tirodită, CBP, sdr Sjögren, hepatită autoimună, diabet tip 1^{***}, sarcoidoză, LES, BII, dermatită herpetiformă).

Dermatita herpetiformă are aceleași modificări serologice și genetice ca și boala celiacă, dar leziunile morfologice sunt mai puțin severe decât în boala celiacă tipică (leziuni parcelare și ușoare; necesită biopsii multiple). 10-25% din cei cu boală celiacă au dermatită. Peste 90% din cei cu dermatită herpetiformă au enteropatie la gluten. Cedează la dieta fără gluten și dapsonă. Diagnosticul presupune evidențierea prin imunofluorescență a depozitelor de IgA perilezional în piele.

Infertilitate ori scăderea fertilității (atât la bărbați, cât și la femei).

Sindromul Down, Sindromul Turner, hemosideroza pulmonară, alveolita fibrozantă.

Tratament

Elementele cheie se pot rezuma în formula mnemotehnică/acronimul CELIAC (4):

Consultare cu dietetician.

Educația pacientului privitor la boală.

Life-long (pe viață) aderență la dieta fără gluten.

Identificarea și corectarea deficiențelor nutriționale.

Acces la un grup capabil să ofere sfaturi (grup de suport celiac – „societatea celiacă“).

Continuă urmărire pe termen lung de către o echipă multidisciplinară.

***La diabeticii cu diaree apoasă severă fără malabsorbție, diagnosticată ca diaree diabetică, se va testa serologia pentru boală celiacă și biopsia D II pentru a exclude boala celiacă.

Dieta fără gluten este recomandată pentru toată viața, dieta fără gluten este costisitoare și antrenența schimbarea stilului de viață. Este totuși nutritivă și asigură o stare de sănătate bună. Aportul de gluten ar trebui să fie <10 mg/zi, dar unii admit până la <50 mg/zi.

a. Se evită grâul, orzul, secara. O felie de pâine de grâu conține 1,6 g gluten. Mulți tolerează ovăzul și se pot consuma 50-70 gr de ovăz/zi (pentru un adult). Și copiii pot consuma mici cantități de ovăz. Atenție la produsele de ovăz obținute din comerț care pot fi contaminate cu grăunțe sau făină din produse cerealiere (mai ales grâu) în cursul transportului, recoltării ori la moară. Bolnavii cu boală celiacă refractară vor elimina și ovăzul.

Atenție! Gluten există în supele comerciale, sosuri, cârnați, înghețată. Se vor elimina deci produsele de panificație – pâinea, aluaturile, prăjiturile, covrigii, fulgii de cereale etc din grâu, secară și orz.

b. Sunt permise carnea, produsele lactate, fructele, vegetalele, cartoful, nucile, orezul și porumbul (mălaiul-mămăliga): ele nu declanșează boala. Vinul, băuturile spirtoase (coniac, whisky), lichiorul sunt permise (atenție să nu fie aromatizate cu produse conținând gluten).

c. În unele cazuri, dieta fără gluten trebuie să fie extrem de strictă: mult sub 10mg gluten/zi sau deloc – în formele care nu răspund la dieta obișnuită fără gluten, în formele refractare. La unii pacienți ingestia a mici cantități de gluten este tolerată. Alții sunt sensibili la ingestia a foarte mici cantități de gluten și, fie boala nu răspunde la dieta curentă, fie sensibilitatea este atât de mare încât după o mică cantitate de gluten apare „șocul gliadinic“ sau „criza celiacă“: în 1-2 ore de la ingestie apare diaree masivă, apoi, uneori cu deshidratare acută și cu posibilă scădere în greutate, acidoză, hipocalcemie, hipoproteinemie.

În aceste cazuri se va consulta un dietetician, se aderă la un „grup celiac“ și se procură o listă amănunțită cu alimentele care trebuie evitate (se urmăresc etichetele „fără gluten“). Se elimină și alte surse potențiale de derivate din grâu (gluten „ascuns“), orz, secară: bere, suc de fructe, supe comerciale, unii excipienți din medicamente (tablete, comprimate), soia, cârnați. De asemenea: bomboane, pișcoturi pentru împărțășanie, amestecuri de băuturi (cocktailuri), ceaiuri herbale, înghețată, ruj și balsam (cremă) pentru buze, suplimente nutritive, „dressing“ pentru salate, pastă de dinți, prânzuri pre-preparate, preparatele „pané“ din carne/pește, pateuri umplute cu tocătură mixtă, sosuri marinate.

d. În așteptarea efectelor complete ale dietei total restrictive fără gluten se poate obține o ameliorare

temporară prin restricția la lactoză (produsele lactate) și grăsimi. Unii recomandă evitarea laptei și produselor lactate la inițierea oricărei diete fără gluten (nu numai la dieta total restrictivă). Aceasta, deoarece în boala celiacă netratată poate exista o insuficiență de lactază în marginea în perie, secundară insuficienței sintezei de dizaharidaze în enterocitul afectat.

După ce boala răspunde la dieta fără gluten, laptele și derivatele se pot reintroduce.

e. Efectele dietei: ameliorare clinică în 7-14 zile; ameliorare (vindecare) morfologică în 3-4 luni → 1-2 ani, uneori chiar 5 ani. Nivelul anticorpilor scade. Dispare malabsorbția.

Aderența la dietă se urmărește prin serologie: anti tTG, EMA, DGP.

> 90% răspund la dietă și < 10% sunt non-responderi. Cei ce continuă ingestia a mici cantități de gluten riscă să împiedice remisiunea ori să provoace o recidivă. La unii pacienți care ingeră ocult mici cantități de gluten starea clinică este bună, însă osteoporoza poate apărea.

Vaccinare antipneumococică repetată la fiecare 5 ani (când există atrofie a splinei cu sensibilitate crescută la infecții).

Suplimentare nutritivă

Cazurile ușoare nu necesită suplimentări.

În cazurile mai severe aceasta este, de obicei, necesară și în cazuri foarte severe la adulți poate fi necesară nutriția totală parenterală cu repaus intestinal.

Dieta fără gluten este nutritivă și asigură o stare de sănătate bună, mai ales dacă se evită hrana procesată și pre-preparată. Totuși malabsorbția și respectiv cantitățile de Ca⁺⁺, vit.D, vit de grup B, vit.C, vit. A care pot fi insuficiente indică monitorizarea nivelelor lor serice, dar și suplimentarea cu multivitamine, fără gluten, este recomandabilă. Unii beneficiază simptomatic de suplimentare cu zinc, cupru, magneziu.

Când aportul de fibre redus generează constipație se suplimentează cu fibre din alte surse decât grâul, secara sau orzul.

Deficiența de vit D, acid folic, Fe în cadrul malabsorbției cer suplimentare cu sulfat feros 300 mg 1-3 x/24 h, folat 5-10 mg/zi, calciu.

În caz de sindrom hemoragipar (cu TP prelungit) suplimentare cu vit.K.

După diaree severă se vor reface volemia și electroliții.

Spre a preveni mobilizarea calciului din oase, osteopenia, alături de activitate fizică cu manevrare de greutate și aderență strictă la dieta fără gluten, se

recomandă suplimentare cu 1.500 mg calciu pe zi (1 cană de lapte degresat aduce 300 mg calciu) și, uneori, adaus de calciu ca preparat medicamentos; de asemenea se evaluează nivelul de vit.D (mai ales la cei cu steatoree semnificativă) și se suplimentează cu vit.D până ce malabsorbția răspunde la dieta fără gluten.

Când se suspectează o osteomalacie, chiar dacă fosfatul, calciul și fosfataza alcalină sunt normale, se dozează 25-HO-vitD și parathormonul în ser. Un nivel crescut al parathormonului (chiar la o calcemie normală ori chiar scăzută) indică o hiperparatiroidie și se recomandă calciu (500-1.000 mg/zi) plus vitD (400-2.000 U/zi). Dacă există osteoporoză progresivă chiar după suplimentarea cu Ca⁺⁺ și vit.D se recurge la alte terapii ale osteoporozei: bifosfonați.

Corticoterapia

Nu se indică de rutină: se obține o rapidă ameliorare, dar acest efect dispare rapid la oprirea corticoidelor și efectele secundare sunt frecvente.

Se indică în boala celiacă refractară (când se pot folosi și citostatice – vezi mai sus) și în criza celiacă, șocul gliadinic, când o scurtă cură corticoidă aduce beneficii până când se manifestă efectul dietei fără gluten. De asemenea, în cursul provocării la gluten la pacienți care sunt pe dietă fără gluten (Fig. 4) și dezvoltă șoc gliadinic.

Tratamentul complicațiilor și formelor particulare: vezi mai sus „forme particulare” și „complicații”.

Evoluție

A) Prognosticul este în genere bun la cei care aderă la dieta fără gluten.

> 90% răspund la dietă: ameliorare clinică în 7-14 zile, morfologică în 3-4 luni → 1-2 ani, până la 5 ani. Osteopenia se reversează în luni.

<10% nu răspund la dietă.

Mortalitate = 1% la cei ce respectă dieta.

B) În lipsa dietei mortalitate 10-30%.

C) Respectarea parțială a dietei: pot fi asimptomatici, dar au risc de osteoporoză, nu obțin remisiunea morfologică și serologică sau dezvoltă o recidivă.

D) Uneori leziunile și boala se ameliorează spontan după mai multe luni ori ani. Boala poate avea ameliorări, dar și agravări spontane. La copiii la care manifestările apar la >2 ani (la introducerea glutenului în alimentație) apare nu rareori o ameliorare spontană în decada a 2-a. Ameliorarea poate fi permanentă sau, după mai mulți ani, boala devine din nou manifestă. Totuși, la 10-20% din copii re-

misiunea este permanentă însă ei prezintă o boală celiacă potențială, latentă, astfel încât chiar dacă tolerează în adolescență glutenul, ei vor trebui totuși să evite glutenul spre a preveni o recurență.

E) Boala celiacă refractară reprezintă 1-2% din pacienți. Cea de tip 1 are prognostic bun cu supraviețuire 93% la 5 ani, însă cea de tip 2 necesită corticoterapie sau/și imunosupresie (azatioprină) cu < 50% supraviețuire la 5 ani (vezi „forme particulare”).

La corticoterapie răspunde și infiltrația limfocitară enterică, enterita autoimună, sprue colagenic. Dacă apare limfomul, acesta beneficiază de radiochimioterapie și chirurgie cu supraviețuire 5 ani în 8-25% cazuri (16%).

Monitorizare (urmărire continuă de către o echipă multidisciplinară)

Prima vizită va avea loc la 3-6 luni de la diagnostic și de la instituirea dietei fără gluten.

A 2-a vizită la 1 an de la diagnostic.

A 3-a vizită la 2 ani de la diagnostic și ulterior vizite anuale.

La aceste vizite se evaluează, la vizita întâi: simptomele, aderența la dieta fără gluten (prin nivelul anti tTG (+ DGP) care se corelează cu activitatea bolii), se evaluează evoluția deficiențelor nutriționale, se oferă consiliere și educație.

La vizita a 2-a (la 1 an de la diagnostic) se recomandă, în plus, osteodensitometrie și, opțional, biopsia de confirmare (dispariția leziunilor) din duoden; această biopsie se poate efectua și la 2 ani de la diagnostic. Osteodensitometria se repetă anual alături de parametrii menționați la vizita întâi.

Perspective terapeutice

Glutenazele provenite din cereale ori bacterii clivează peptidele „toxice” ale glutenului în stomac și intestinul subțire proximal, anulând toxicitatea acestora. Sunt în studiu.

Octapeptidul Larazotide acetat derivat din proteina din zona ocludens secretată de vibriionul holerice, inhibă permeabilitatea paracelulară a epitelului IS. În studii, previne manifestările clinice ale BC în cursul încărcării la gluten.

Modificări genetice ale grâului vizând reducerea peptidelor toxice au întâmpinat greutăți prin complexitatea geneticii grâului și prea numeroșii epitopi pe celulele T.

Obținerea de analogi ai peptidelor grâului ce competiționează cu legarea cu HLA-DQ și cu activarea celulelor T de către peptidele toxice. Se redirecționează răspunsul imun către toleranță. La șoareci, un vaccin intranasal obținut din gliadină a inhibat parțial răspunsul la încărcarea cu gliadină. Abordări similare s-au obținut și la om.

Inhibitori ai tTG frenează creșterea imunogenicității peptidelor glutenului prin dezaminarea de către tTG.

Blocarea semnalelor de la IL-15 poate fi utilă în boala celiacă refractară în cazul lipsei de răspuns la

corticoterapie. În boala necomplicată nu se va folosi deoarece efectele blocadei IL-15 „in vivo“ nu sunt cunoscute încă.

REFERENCES

- 22. Internat J of Celiac Dis, 2014; 2(2): 70
- 22. Arch Pathol Lab Med 2013; 137: 1216
- 22. Marsh N Gut 1990 and Gastroenterology 1992; 102(1): 330
- 22. Oberhuber C Eur J Gastroenterol, Hepatol 1999; 11(10): 1185
- 22. Corazza GR, Villanci J Clin Pathol 2005; 58(6); 573
- 22. Aliment Pharmacol Ther, 2012; 35: 380
- 22. Gastroenterology 2011; 141: 1187
- 22. Gut 2010, 59: 547
- 22. BMC, Gastroenterology, 2014; 14: 176
- 22. www.uptodate.com Ó2015 Up to date