

Osteomalácie u pacientky s nepoznanou celiakální sprue

L. FRANEKOVÁ

Revmatologické a rehabilitační oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

SOUHRN

Franeková L.: **Osteomalácie u pacientky s nepoznanou celiakální sprue**

Celiakie je onemocnění postihující sliznici tenkého střeva a projevující se různě těžkým malabsorpčním syndromem. Jde o autoimunitní onemocnění navozené gliadinovou frakcí lepku u geneticky disponovaných osob. Stanovení diagnózy celiakie spočívá v biopsickém průkazu slizničních změn, příznačný je různý stupeň atrofie sliznice, kulatobuněčného infiltrátu, zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů a hyperplázie krypt. V séru těchto nemocných prokazujeme protilátky proti gliadinu (AGA), endomyziální protilátky (EmA) a protilátky proti tkáňové transglutamináze (anti t-TG). Vyšetřením těchto protilátek lze odhalit i pacienty s tichou či latentní formou onemocnění, kteří nemají žádné nebo mají pouze necharakteristické dyspeptické obtíže a osteoporózu či osteomalácií, pro kterou nemáme jiné vysvětlení. Základem léčby je přísná bezlepková dieta a substituční terapie.

Uvádíme neobvyklý případ 72 leté pacientky s osteomalácií a mnohočetnými frakturami, která trpěla celý život na průjmů. Vyšetření protilátek a následná biopsie duodenální sliznice prokázala floridní celiakii. V diskuzi je věnována pozornost jednotlivým typům protilátek z hlediska jejich senzitivity, specifity a účelného využití ve screeningu.

Závěr: Naše kazuistika dokládá fakt, že i aktivní formy onemocnění mohou unikat diagnóze do pozdního věku. Definitivně lze potvrdit celiakii až z histologického vyšetření střevní sliznice, nicméně vyšetření protilátek (EmA, anti t-TG) je pro toto onemocnění vysoce senzitivní i specifické. Pro riziko fraktur při osteoporóze a zvýšený výskyt malignit trávicího traktu je doporučováno provádět screening těmito protilátkami u pacientů s osteoporózou, kteří udávají průjmů či pouze dyspeptické obtíže, u osteoporotických mužů a premenopauzálních žen, u osteoporotických pacientů se sideropenickou anémií nejasné etiologie a u příbuzných pacientů s celiakií.

Klíčová slova: osteomalácie, osteoporóza, celiakie, protilátky

SUMMARY

Franeková L.: **Osteomalacia in a patient with unrecognized coeliac disease**

Coeliac disease, involving the mucosa of the small intestine, is manifested by malabsorption syndrome of various severity. This autoimmune disease is caused by the gliadin fraction of gluten in genetically predisposed individuals. The diagnosis of coeliac disease is made by biopsy detection of intestinal changes. Typically, these are various degrees of mucosal atrophy and round-cell infiltration, an increased number of intraepithelial lymphocytes and crypt hyperplasia. In the patients' serum, gliadin antibodies (AGA), endomysial antibodies (EmA) and tissue transglutaminase antibodies (anti t-TG) are detected. Examination of the antibodies may detect even patients with silent or latent forms of the disease who have no or just uncharacteristic dyspeptic difficulties and osteoporosis or osteomalacia that cannot be explained by other causes. The management is based on gluten-free diet and replacement therapy.

We present an unusual case report of a 72-year-old female patient with osteomalacia and multiple fractures, suffering from lifelong diarrhoea. The examination of antibodies and subsequent biopsy of the duodenal mucosa confirmed florid coeliac disease. The discussion focuses on the individual types of antibodies – their sensitivity, specificity and effective utilization for screening.

Conclusions: The case report confirms the fact that even active forms of the disease may remain undetected until the advanced age. Although the definitive diagnosis of coeliac disease can only be made after histological assessment of the intestinal mucosa, the examination of antibodies (EmA, anti t-TG) is highly sensitive and specific for this disease. Because of the risk of osteoporosis-related fractures and more frequent malignancies of the gastrointestinal tract, screening with these antibodies is recommended in patients with osteoporosis reporting diarrhoea or just dyspeptic difficulties, in osteoporotic men and premenopausal women, in osteoporotic patients with sideropenic anaemia of unknown aetiology, and in relatives of coeliac patients.

Keywords: osteomalacia, osteoporosis, coeliac disease, antibodies

Osteologický bulletin 2007; 12 (4):152–155

Adresa: MUDr. Lenka Franeková, Revmatologické a rehabilitační odd. Fakultní Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4-Krč, e-mail: lenka.franeкова@centrum.cz

Došlo do redakce: 5. 6. 2007

Přijato k tisku: 18. 9. 2007

Úvod

Celiakie (celiakální sprue, glutenová enteropatie) je chronické onemocnění, které postihuje primárně sliznici tenkého střeva a projevuje se různě těžkým malabsorpčním syndromem. Jedná se o autoimunitní onemocnění navozené gliadinovou frakcí glutenu (lepku), proteinu obsaženého v zrnech pšenice, žita, ječmene a ovsa, u geneticky dispo-

novaných osob (nositelé HLA antigenu DQ2 nebo DQ8) [1,2].

Celiakie se nejčastěji manifestuje mezi 1.–2. rokem života a také mezi 30.–40. rokem, přičemž častěji jsou postiženy ženy a příbuzní pacientů s celiakií [3].

Podle klinických projevů rozlišujeme formy aktivní, tiché a latentní [4,5]. Aktivní formy onemocnění s klasickou triá-

dou malabsorpčního syndromu s průjmy (steatorhea), únavou a váhovým úbytkem, doprovázené karencí živin, minerálů a vitamínů, obvykle nejsou diagnostickým problémem. Diagnóze celiakie unikají zejména pacienti s tichou či latentní formou onemocnění. Tiché formy se projevují pouze necharakteristickými dyspeptickými obtížemi, jako jsou bolesti břicha, nadýmání, nechutenství, ale i zácpou. Pacienti se mohou cítit pouze unavení a nebo mohou mít řadu mimostřevních projevů tohoto onemocnění, jako jsou neurologické (ataxie, neuropatie, epilepsie) [6], kloubní (artralgie a artritidy) [7], psychiatrické (deprese), kožní (dermatitis herpetiformis Duhring), hepatální, kardiální (kardiomyopatie) či gynekologické projevy (amenorea, infertilita) [8]. Podvaha u pacientů s celiakií není pravidlem, naopak v momentě stanovení diagnózy má až třetina pacientů nadváhu. Latentní formy onemocnění nemají žádné klinické projevy.

Pro stanovení diagnózy je nutné provedení biopsie. U dospělých postačuje odběr sliznice duodena pod Vaterskou papilou v rámci fibroskopie. V histologickém obraze nacházíme různý stupeň atrofie sliznice, kulatobuněčného infiltrátu, zmnožení intraepiteliálních lymfocytů a hypertrofii krypt. Histochemické vyšetření prokazuje enzymatické poruchy [1]. K biopsii jsou indikováni pacienti na základě hodnocení klinických a laboratorních známek malabsorpce a zejména při průkazu protilátek v séru typických pro celiakii: antigliadinových (AGA), endomyziálních (EmA) a protilátek proti tkáňové transglutamináze (anti t-TG). Protilátky EmA a anti t-TG jsou pro celiakii vysoce senzitivní a specifické [9,10,11].

V evropské populaci bylo donedávna toto onemocnění diagnostikováno přibližně u jedné osoby z tisíce. Prevalenční sérologické screeningové studie vyhledávající nemocné vyšetřením specifických protilátek prokázaly skutečnost, že celiakie je všeobecně poddiagnostikované onemocnění – 0,5 až 1 % populace tvoří osoby s nepoznaným onemocněním. I další studie dochází k závěru, že přibližně na každého jednoho diagnostikovaného nemocného s celiakií připadá dalších 5–10 s nediagnostikovaným onemocněním [2]. V České republice se předpokládá skutečný výskyt onemocnění 1 : 200–1 : 300.

Studie sledující prevalenci celiakie mezi pacienty s osteoporózou prokazují 0,9 až 3,4 % výskyt. V patogenezi osteoporózy a osteomalacie u pacientů s celiakií se uplatňuje (úbytkem resorpční plochy a steatorheou) porušená střevní absorpce vápníku a vitamínů rozpustných v tucích, tedy i D vitamínu, ale také další mechanismy jako nízký příjem kalcia z důvodů laktóзовé intolerance, sekundární hyperparathyreóza a působení prozánětlivých cytokinů aktivujících osteoklasty [12]. Tito pacienti s osteoporózou a osteoporotickými frakturami, méně často s osteomalácií, se pak stávají klienty osteologických ambulancí.

Dalším rizikem nediagnostikované a tedy i neléčené celiakie je vyšší sklon k malignitám trávicího traktu (lymfom či adenokarcinom tenkého střeva) [2,13,14]. Je proto doporučováno aktivní vyhledávání nemocných prováděním screeningu výše jmenovanými protilátkami v rizikových skupinách osob [15,16].

Základem terapie celiakie je přísná bezlepková dieta, nutriční péče a úprava deficitu minerálů a vitamínů, zpočátku zejména v parenterální formě [17,18]. U pacientů s pokle-

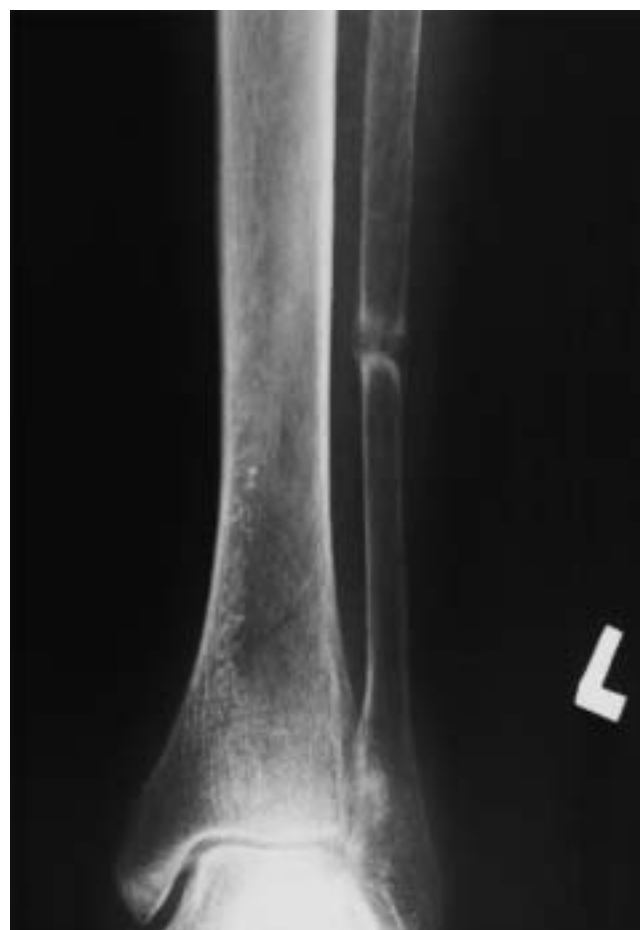
sem BMD (bone mineral density) je důležité z hlediska následného terapeutického postupu odlišení osteoporózy od osteomalacie.

Kazuistika

72letá pacientka trpící celý život průjmy byla přijata na naše oddělení pro podezření na osteomalácií při malabsorpčním syndromu. Byla i v dětství opakovaně hospitalizována pro průjmy, vždy se závěrem, že etiologie průjmu je infekční. Kromě laktóзовé intolerance jiné provokační momenty průjmů nepozorovala. Stěžovala si na bolesti dlouhých kostí, žeber, kloubů, váhový úbytek 12 kg za posledních 7 let, světlou průjmovitou stolicí 5x za den, únavu a zhoršení chůze. Prodělala frakturu klíční kosti, pravého předloktí a byly zjištěny i mnohočetné komprese hrudních obratlů a prvního bederního obratle.

Vyšetřením biochemických markerů kostního metabolismu byly zjištěny výsledky typické pro osteomalácií: hypokalcémie 1,4 mmol/l (norma 2,2 až 2,6), výrazná hypokalciurie 0,36 mmol/24hod, sérová hladina fosforu při dolní hranici normy, zvýšená aktivita alkalické fosfatázy 10,5 (norma do 2,4), resp. jejího kostního izoenzymu 5,84 μ kat/l (norma do 1,2), osteokalcin 29,4 ng/l (norma do 16,3), parathormon 237 pg/ml (norma do 55), kalcidiol 17,2 nmol/l

Obr. 2
Pseudofrakтура pravého předloktí u pacientky s osteomalácií



Obr. 1

Looserova zóna (pseudofrakтура) levé lýtkové kosti pacientky s osteomalácií při celiakii



(dolní hranice normy je 50). Rentgenovým vyšetřením byly prokázány Looserovy zóny (pseudofrakтуры) na obou fibulách (viz obr. 1), dolním raménku stydké kosti vpravo a krčku l. femuru, pravém předloktí (viz obr. 2) a žebrech. Denzitometrickým měřením byl stanoven těžký stupeň demineralizace: T skóre v oblasti krčku femuru – 4,73. Byly vyjádřeny i další laboratorní a klinické projevy malabsorpce: anémie s hemoglobinem 89 g/l, hyposideremie, hypomagnesémie, hypalbuminémie (30,2 g/l) s perimaleolárními otoky, prodloužení protrombinového času na INR 5,6 jako projev deficitu K vitamínu. V laboratorních vyšetřeních byly dále zřetelné projevy zánětu: FW 75 mm/hod, hyper-

immunglobulinémie, desetinásobný titr IgA a dvojnásobný titr IgG antigliadinových protilátek, trojnásobný titr IgA endomyziálních protilátek, v IgG třídě negativní.

Bioptické a histochemické vyšetření makroskopicky atrofické sliznice duodena prokázalo floridní celiakii. Ve spolupráci s gastroenterology byl stav uzavřen jako celiakální sprue s těžkým malabsorpčním syndromem.

Terapeuticky byla zavedena bezlepková dieta, perorální substituce Fe, K vitamínem, kalcíem a ergokalciferolem parenterálně. Po 6 měsících terapie byla pacientka bez únavy a bolestí, stolicí měla jen 1x denně, přibrala 7 kg na váze, došlo i k normalizaci laboratorních projevů osteomalacie. Při kontrole po 2 letech léčby byl celkový váhový přírůstek 20 kg.

Diskuze

Popisovaný případ nás nutí k zamyšlení, proč u pacientky s tak typickými projevy celiakie nebylo toto onemocnění dříve diagnostikováno. Pacientka se narodila v roce 1927 a v době jejího dětství nebyla známa etiopatogenetická souvislost průjmů s gliadinem. Poškozující účinek gliadinu s nutností jeho vyloučení z potravin byl objeven Dickem teprve koncem 40. let 20. století. Bohužel u dospělých pacientů je celiakie diagnostikována spíše výjimečně. Na toto onemocnění se nemyslí, protože je stále podvědomě považováno za nemoc manifestující se pouze v dětském věku. Největší problém diagnostiky jsou tiché a latentní formy onemocnění. S rozvojem sérologických screeningových metod průkazu protilátek se situace v diagnostice rapidně zlepšuje [2].

V současné době máme nejčastěji k dispozici vyšetření protilátek antigliadinových (AGA), endomyziálních (EmA) a protilátek proti tkáňové transglutamináze (anti t-TG). Jak vyplývá z tabulky, antigliadinové protilátky jsou překvapivě pro celiakii málo specifické, tj. bývají prokazovány i u jiných onemocnění, jako je ulcerózní kolitida a Crohnova choroba. Dříve byly AGA považovány za senzitivní protilátky pro diagnózu celiakie. Po zavedení EmA a anti t-TG protilátek význam antigliadinových protilátek poklesl. Recentní studie považují senzitivitu AGA pro celiakii pouze 76 %. Z hlediska specifity je suverénní metodou průkaz protilátek endomyziálních a proti tkáňové transglutamináze. EmA protilátky jsou v podstatě také protilátkami namířenými proti t-TG, jen jejich průkaz se provádí nepřímou imunofluorescencí. V současné době je k tomuto vyšetření používána tkáň z lidského pupečníku, čímž se tato metodika dříve využívající tkáň opičích jícnu stala cenově dostupnější.

Tabulka
Vyšetření protilátek při celiakii

Protilátky	Senzitivita	Specifita	Metoda	Cena za 1 izotyp
AGA IgA + IgG	76 %	46–72 %	Elisa	168 bodů
EmA IgA + IgG	90–97 %	95–100 %	Nepřímá IF	213 bodů
t-TG IgA + IgG	94 %	95 %	Elisa	267 bodů

Vysvětlivky:

AGA – antigliadinové protilátky; EmA – endomyziální protilátky; t-TG – protilátky proti tkáňové transglutamináze; IF – imunofluorescence

Vyšetření protilátek proti t-TG Elisou používá buď morčecí antigeny nebo nově lidské rekombinantní antigeny.

Jak tedy optimálně i s ohledem na cenu využít stanovení těchto protilátek ve screeningu celiakie? Nejvýhodnější se jeví ve screeningu použití protilátek endomyziálních pro jejich vysokou senzitivitu, specifitu a zároveň nižší finanční náročnost. Tato metoda však klade vysoké nároky na zkušenost vyšetřujícího. Stanovení anti t-TG je metoda rychlá a jednoduchá a tedy i spolehlivější. Ke screeningu se doporučuje vyšetřit pouze IgA izotyp anti t-TG. Je nutné si uvědomit, že nemocní s celiakií, kteří jsou IgA imunodeficitní, tyto specifické protilátky ve třídě IgA tvořit nebudou nebo jen v nesignifikantním množství. Aby screeningu neunikli IgA imunodeficitní pacienti s celiakií, je nutné IgA anti t-TG vždy doplnit stanovením celkové hladiny IgA. Ten se stanovuje nefelometricky a představuje 2/3 nákladů vynaložených na vyšetření IgG izotypu anti t-TG.

Rizikovými osobami, u kterých by se screening těmito protilátkami měl provádět, jsou příbuzní pacientů s celiakií, pacienti s osteoporózou či osteomalácií, kteří kromě průjmů udávají i jiné dyspeptické obtíže a také pacienti, u kterých nemáme pro osteoporózu a osteomalácií jiné vysvětlení (muži, premenopauzální ženy). Rovněž mezi pacienty, kteří jsou léčeni pro nevysvětlenou sideropenickou anémii, se mohou skrývat nemocní s celiakií. Provádět screening u všech pacientů s osteoporózou není účelný.

Kromě screeningu je vyšetření protilátek využíváno i ke sledování efektu terapie [17]. Při dobrém efektu bezlepkové diety a compliance pacienta titry těchto protilátek klesají k normálním hodnotám.

Závěr

Naše kazuistika dokládá fakt, že i aktivní formy onemocnění mohou unikat diagnóze do pozdního věku. Definitivně lze potvrdit celiakii až z histologického vyšetření střevní sliznice, nicméně průkaz endomyziálních protilátek a protilátek proti tkáňové transglutamináze je pro toto onemocnění vysoce senzitivní i specifický. Vyšetřením těchto protilátek lze odhalit i pacienty s tichou či latentní formou

onemocnění. Vzhledem k riziku osteoporotických fraktur a zvýšenému riziku malignit trávicího traktu je doporučováno provádět screening protilátkami (alespoň IgA anti t-TG doplněné o celkové IgA) u pacientů s osteoporózou, kteří udávají průjmy či pouze dyspeptické obtíže, u osteoporotických mužů a premenopauzálních žen, pacientů se sideropenickou anémií nejasné etiologie a u příbuzných pacientů s celiakií.

Literatura

1. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:10–18.
2. Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006;55:1037–1046.
3. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: What are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:47–51.
4. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:19–24.
5. Green PHR. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:74–78.
6. Bushara KO. Neurologic manifestation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:92–97.
7. Holden W, Orchard T, Wordsworth P. Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2003;29:513–530.
8. Tata LJ, Card TR, Logan RFA, et al. Fertility and pregnancy – related events in women with celiac disease: a population – based cohort study. *Gastroenterology* 2005;128, Suppl 1:849–855.
9. Rostom A, Dubé C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:38–46.
10. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:25–32.
11. Kocna P, Vaníčková Z, Perušičová J, Dvořák M. Tissue transglutaminase – serology markers for celiac disease. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(5):485–492.
12. Keaveny AP, Freaney R, McKenna MJ, et al. Bone remodeling indices and secondary hyperparathyroidism in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91(6):1226–1231.
13. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:79–86.
14. Holmes GK, Prior P, Lane MR, et al. Malignancy in celiac disease – effect of gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333–338.
15. Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:104–108.
16. Ilavská A, Paulovičová E, Mikulecký M. Význam vyšetření serologických markerů u pacientů s celiakiou. *Čas Lék čes* 2002;141(15):487–490.
17. Pietzak MM. Follow up of patient with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:135–141.
18. Kupper S. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:121–127.