

Ivan Marković¹
Melanie Ivana Čulo²
Ana Gudelj-Gračanin³
Jadranka Morović-Vergles³

¹Opća bolnica "Dr. Ivo Pedišić" ♦ Sisak
²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

Mislimo li dovoljno na glutensku enteropatiju? - prikaz bolesnice

Gluten-sensitive enteropathy: a disease to take into consideration - a case report

Adresa za dopisivanje:
dr. Ivan Marković
Opća bolnica "Dr. Ivo Pedišić"
Josipa Jurja Strossmayera 59 ♦ 44000 Sisak
imarkoviczg@gmail.com

Sažetak

Glutenska enteropatija ili celijakija kronična je imunološki posredovana bolest tankog crijeva koja nastaje u genetski predisponiranih osoba kao posljedica ingestije glutena. Bolest se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi premda se najčešće očituje u ranom djetinjstvu te u trećem odnosno četvrtom desetljeću života. Klinički se može očitovati sindromom malapsorpcije koji je često i odsutan, blažim gastrointestinalnim tegobama, a mogu biti prisutne i brojne ekstraintestinalne manifestacije. U radu smo prikazali 43-godišnju bolesnicu u koje su domini-

rale migrirajuće artralgijske, umor, sideropenična anemija i povremeno učestalije proljevaste stolice. Diferencijalno-dijagnostičkim postupkom utvrđena je glutenska enteropatija. Nakon četiri mjeseca po primjeni bezglutenske dijeta bolesnica nije imala artralgijske i došlo je do potpunog kliničkog oporavka. Prikazali smo našu bolesnicu kako bi ukazali da migrirajuće artralgijske mogu biti jedna od ekstraintestinalnih značajki glutenske enteropatije uz naglasak da i na ovu bolest treba pomišljati u nejasnih zglobnih tegoba.

Ključne riječi

glutenska enteropatija, celijakija, artralgijske, umor, anemija

Summary

Gluten-sensitive enteropathy or celiac disease is a chronic small intestinal immune-mediated enteropathy precipitated by exposure to dietary gluten in genetically predisposed individuals. Although the disease may manifest itself at any age, it occurs mostly in either early childhood

or in the third or fourth decade of life. Malabsorption syndrome as a typical clinical feature is commonly absent. Patients may exhibit minor gastrointestinal complaints, as well as numerous extraintestinal manifestations. We report a 43-year-old female patient with mi-

gratory arthralgias as the leading symptom, fatigue, sideropenic anemia and mild intermittent diarrhoea, who was diagnosed with gluten-sensitive enteropathy. Four months after introduction of gluten-free diet the patient reported no arthralgias, and complete clinical re-

sponse was achieved. The aim of our case-report was to show that migratory arthralgias can be an extraintestinal manifestation of gluten-sensitive enteropathy. Unexplained articular complaints should raise clinical suspicion of celiac disease.

Keywords

gluten-sensitive enteropathy, celiac disease, arthralgia, fatigue, anemia

Uvod

Glutenska enteropatija ili celijakija kronična je imunološki posredovana bolest tankog crijeva koja nastaje u genetski predisponiranih osoba kao posljedica ingestije proteinskih sastojaka pojedinih žitarica poznatih pod skupnim nazivom gluten (1). Bolest se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi premda se najčešće očituje u ranom djetinjstvu (od 9. do 24. mjeseca) i u 3. odnosno 4. desetljeću života (2). Praktički svi bolesnici nositelji su antigena HLA DQ2 ili HLA DQ8 glavnog sustava tkivne podudarnosti (3). Novija epidemiološka istraživanja ukazuju da je celijakija mnogo češća nego što se ranije smatralo, s prevalencijom oko 0,5-1 % (2,4). Zbog velike kliničke varijabilnosti uz često atipično ili asimptomatsko očitovanje procjenjuje se da je udio prepoznatih i neprepoznatih bolesnika između 1:5 odnosno 1:8 (5).

Patohistološke promjene crijevnih sluznice su karakteristične i uključuju atrofiju crijevnih resica, hiperplaziju Lieberkühnovih kripti i povećan broj intraepitelnih limfocita (6). Prema kliničkoj slici razlikuju se klasični, atipični i asimptomatski oblik bolesti. U klasičnom očitovanju izražen je sindrom malapsorpcije (proljevi, masne stolice, nadutost, gubitak tjelesne težine, a u djece zaostajanje u rastu). Javljaju se anemija, manjak vitamina D, koagulopatije i drugi deficiti mikronutrijenata (7,8). Atipični oblik bolesti karakteriziraju ekstraintestinalne manifestacije, a gastrointestinalni simptomi su blagi, često i odsutni (5). U literaturi su opisane brojne ekstraintestinalne manifestacije celijakije koje uključuju anemiju, osteopeniju, osteoporozu, nizak rast, zakašnjeli pubertet, neplodnost, rekurentne pobačaje, defekte zubne cakline, rekurentni aftozni stomatitis, povišene transaminaze u serumu, perifernu neuropatiju, glavobolju, epilepsiju i psihijatrijske poremećaje (8-13). U asimptomatskom obliku bolesti pozitivni su serološki testovi na celijakiju i

prisutne su karakteristične patohistološke promjene crijevne sluznice. Asimptomatski bolesnici obično se otkriju probirom naizgled zdravih osoba u skupinama povišenog rizika. Radi se o skupinama u kojima je prevalencija glutenske enteropatije (manifestne i asimptomatske) veća nego u općoj populaciji (2,7). Tu se ubrajaju osobe koje su u srodstvu s oboljelima (4) i osobe s nekim od brojnih pridruženih stanja koja uključuju dijabetes melitus tip 1, autoimune bolesti štitnjače, autoimuni hepatitis, primarnu bilijarnu cirozu, dermatitis herpetiformis, Downov i Turnerov sindrom (14-19).

Dijagnoza se postavlja na temelju seroloških testova i biopsije sluznice duodenuma. Novije smjernice preporučuju određivanje serumskih protutijela na endomizij (EMA) i tkivnu transglutaminazu (tTGA) razreda IgA (2) koja su visoke osjetljivosti i specifičnosti, za razliku od antiglijadinskih protutijela (AGA) čije se određivanje više ne preporučuje (20). U slučaju IgA deficijencije, odnosno nalaza niskog ukupnog IgA u serumu, preporučuje se određivanje protutijela na tkivnu transglutaminazu razreda IgG (21). Značenje HLA tipizacije jest u isključivanju dijagnoze u dvojbjenim slučajevima s praktički 100 % sigurnošću, ako osoba ne izražava antigene HLA DQ2 ili DQ8 (3).

Zasada jedini način liječenja ostaje stroga i doživotna bezglutenska dijeta. Nakon eliminacije glutena iz prehrane dolazi do kliničke i patohistološke remisije bolesti (7) kao i do pada titra specifičnih protutijela u serumu (22).

U ovom radu prikazali smo bolesnicu s glutenskom enteropatijom koja se prezentirala s dugotrajnim migrirajućim artralgijskim umorom, učestalim proljevastim stolicama i sideropeničnom anemijom. Nakon nekoliko mjeseci na bezglutenskoj dijeti bolesnica više nije imala artralgijske tegobe i došlo je do normalizacije crvene krvne slike.

Prikaz bolesnice

Bolesnica u dobi od 43 godine primljena je u Kliniku zbog višegodišnjih migrirajućih bolova u malim zglobovima šaka i ramena. Navodila je učestale proljevaste stolice bez primjesa sluzi i krvi, gubitak na tjelesnoj težini i umor u posljednjih nekoliko mjeseci. Iz anamneze

izdvojili smo podatak da je 10-tak godina ranije obrađivana u Klinici za infektivne bolesti zbog proljevastih stolica i tegobe su bile pripisane sindromu iritabilnog kolona. Dvije godine prije hospitalizacije u našoj Klinici bila je hospitalizirana na neurološkom odjelu zbog dvoslika

uzrokovanih parezom nervusa abducensa. Po primjeni glukokortikoida već nakon trećeg dana dvoslike su nestale i više se nisu ponavljale. Glukokortikoidna terapija je ukinuta nakon jednogodišnje primjene. Zbog višegodišnjih artralgijskih, četiri mjeseca pred prijem u našu Kliniku ambulantno je učinjena imunološka obrada iz koje izdvajamo pozitivna antinuklearna protutijela (ANA) točkastog tipa fluorescencije, u titru 1:320, granično pozitivna antikardiolipinska protutijela klase IgG i IgM, te granično pozitivna protutijela na histone i centromere. IgA je iznosio 10 g/L (n.v. 0,7-4 g/L), IgM 2,82 g/L (n.v. 0,4-2,3 g/L), a IgG je bio uredan, kao i C3 i C4 komponentne komplementa. Protutijela na ds-DNA, SS-A, SS-B, Sm, Sm/RNP, Jo-1 i Scl-70 bila su negativna.

Kod prijema bolesnica je bila dobrog općeg stanja, afebrilna, bez egzantema. Auskultatorno je bio čujan sistolički šum intenziteta 2/6 uz lijevi sternalni rub, uz uredan preostali status.

Od laboratorijskih nalaza tijekom hospitalizacije izdvajamo povišenu sedimentaciju eritrocita (SE) 75 mm/h (n.v. 4-24 mm/h), uredan C-reaktivni protein (CRP) 1,5 mg/L (n.v. 0-5 mg/L), mikrocitnu anemiju: eritrociti $3,93 \times 10^{12}/L$ (n.v. $3,86-5,08 \times 10^{12}/L$), hemoglobin 91 g/L (n.v. 119-157 g/L), MCV 71,7 fL (n.v. 83-97,2 fL), Fe 3,5 mcmol/L (n.v. 8-30 mcmol/L), feritin 5 mcg/L (n.v. 20-200 mcg/L), uz uredan UIBC i TIBC. Od imunoloških parametara komponente komplementa su bile uredne, antiCCP neznatno povišena - 6,7 U/mL (n.v. <5 U/mL), a Waaler-Rose test, RF test, ANA, anti-dsDNA, protutijela na ekstraktibilni nuklearni antigen (SS-A, SS-B, Sm, RNP/Sm, Jo1, Scl-70), protutijela na mijeloperoksidazu i proteinazu-3, antikardiolipinska protutijela i krioglobulini bili su negativni.

Iz urinkulture izolirana je *Escherichia coli* u nesignifikantnom broju. Funkcija bubrega evaluirana klirensom kreatinina bila je uredna. Ostali učinjeni biokemijski nalazi bili su u granicama referentnih vrijednosti osim neznatno povišenog AST 53 U/L (n.v. 8-30 U/L) i ALT 42 U/L (n.v. 10-36 U/L).

Bakteriološki i parazitološki nalaz stolice bio je uredan. Analizom stolice na probavljivost nađena su mišićna vlakna, škrobna zrnca i kapljice masti. Ezofagogastro-

duodenoskopijom i biopsijom sluznice jednjaka i želuca utvrđen je Barrettov jednjak, gastroezofagealni refluks i peptički gastrobulbitis uz pozitivan *Helicobacter pylori*. Nalaz kolonoskopije bio je uredan. Učinjen je i MRI mozga na kojem osim starije nespecifične vaskularne lezije lijevo temporoparijetalno nije nađeno druge patologije.

S obzirom na anamnestičke podatke, fizikalni pregled i tijekom vremena učinjene nalaze zaključili smo da se u bolesnice radi o nediferenciranoj sistemskoj upalnoj bolesti vezivnog tkiva (UCTD, engl. kratica od Undifferentiated connective tissue disease). U terapiju je uveden antimalarik - klorokin od 250 mg dnevno i trojna terapija u eradikaciji *H. pylori* (amoksicilin, klaritromicin, omeprazol) tijekom 14 dana. S obzirom na dugotrajne gastrointestinalne tegobe i mikrocitnu anemiju preporučili smo učiniti serološke testove na celijakiju (AGA, EMA).

Nakon 4 mjeseca liječenja klorokinom bolesnica dolazi na kontrolni pregled. I dalje navodi artralgijske posebice malih zglobova šaka, uz manje izražene gastrointestinalne tegobe. Iz nalaza izdvajamo: EMA IgG 171 (poz.>100), EMA IgA 1014 (poz.>100), AGA IgG 531 (poz.>100), AGA IgA 1531 (poz.>100). Preporučena je bezglutenska dijeta i nastavak terapije antimalarikom. Naknadno je učinjena ezofagogastroduodenoskopija i uzete su opsežne biopsije sluznice duodenuma. Patohistološki nalaz bio je sukladan dijagnozi glutenske enteropatije.

Nakon četveromjesečne bezglutenske dijetae na kontrolnom pregledu bolesnica više nije imala artralgijske niti gastrointestinalnih tegoba i dobila je na tjelesnoj težini. Iz kontrolnih laboratorijskih nalaza izdvajamo mirnu SE 15 mm/h (n.v. 4-24 mm/h), urednu crvenu krvnu sliku (CKS) - E $4,82 \times 10^{12}/L$ (n.v. $3,86-5,08 \times 10^{12}/L$), Hb 124 g/L (n.v. 119-157 g/L), uz uredno Fe 12,9 mcmol/L (n.v. 8-30 mcmol/L) i UIBC.

Na narednim redovitim četveromjesečnim kontrolama bolesnica je subjektivno bila bez tegoba, a u laboratorijskim nalazima bile su redovito uredne vrijednosti CKS, biokemijskih i imunoloških parametara. Nakon godine i pol dana primjene antimalarik je izostavljen, a nastavljeno je liječenje bezglutenskom dijetom.

Rasprava

Glutenska enteropatija ili celijakija kronična je imunološki posredovana enteropatija u čijem nastanku sudjeluju okolišni (gluten) i genetski čimbenici (1,3). U svom klasičnom obliku očituje se sindromom malapsorpcije. Izostavljanje glutena iz prehrane dovodi do kliničke i histološke remisije, dok ponovno uvođenje glutena uzrokuje reaktivaciju bolesti (7). Celijakija je ranije bila smatrana rijetkom bolešću. Zahvaljujući dostupnosti seroloških testova i širokoj uporabi endoskopije gornjeg probavnog

trakta identificirane su zadnjih desetljeća skupine bolesnika bez tipičnih simptoma malapsorpcije, s blagim ili odsutnim gastrointestinalnim simptomima te čitavim spektrom ekstraintestinalnih manifestacija bolesti. Ovdje treba ubrojiti i asimptomatske bolesnike (5,8). Novije epidemiološke studije govore o visokoj prevalenciji glutenske enteropatije u općoj populaciji (2). Procjenjuje se da se približno polovica bolesnika s postavljenom dijagnozom prezentira atipičnom kliničkom slikom (5).

Neprepoznati i neliječeni bolesnici imaju povećan rizik za razvoj komplikacija kao što su osteoporoza, limfomi, neplodnost i spontani pobačaji (23).

U radu smo prikazali bolesnicu koja se prezentirala dugotrajnim artralgijskim bolovima kao vodećim simptomom, povremenim učestalim proljevastim stolicama, umorom, gutbitkom na tjelesnoj težini, uz mikrocitnu anemiju u laboratorijskim nalazima. Zbog sumnje na sistemsku bolest vezivnog tkiva učinjena je i imunološka obrada. S obzirom da nije bilo elemenata niti za jednu dobro definiranu kolagenozu, uz navedene simptome i znakove te povremeno pozitivne imunološke parametre, dijagnosticirana je nediferencirana bolest vezivnog tkiva i uveden je antimalarik uz preporuku daljnje brižljive opservacije. Zbog i dalje prisutnih gastrointestinalnih tegoba i nalaza anemije posumnjali smo i na glutensku enteropatiju koja je dokazana na osnovu pozitivnih seroloških testova i pozitivnog nalaza biopsije sluznice duodenuma. Primjenom bezglutenske dijeta došlo je do kliničke remisije: bolesnica više nije imala artralgijske tegobe i počela je dobivati na tjelesnoj težini. Također je došlo i do normalizacije CKS. U literaturi se u radovima, posebice prikazima bolesnika, na-

vodi povezanost zglobnih manifestacija, uglavnom artritisa, s glutenskom enteropatijom (24-26). U jednoj case-control studiji opažena je veća učestalost artritisa u skupini oboljelih od celijakije od učestalosti u kontrolnoj skupini (27). U naše bolesnice artritis nije bio zabilježen od strane liječnika, a i anamnestički su dominirale migrirajuće artralgijske bolove zbog kojih je tijekom godina bila upućivana na preglede raznim specijalistima, a koje su uz gastrointestinalne smetnje pobudile sumnju i na moguću glutensku enteropatiju. Kako je dobar klinički odgovor nastupio tek nakon primjene bezglutenske dijeta, a uz uredne imunološke parametre tijekom daljnjeg praćenja, odlučili smo iz terapije zasada izostaviti antimalarik. U literaturi je također opisana povezanost glutenske enteropatije i sistemskih bolesti vezivnog tkiva, prvenstveno sistemskog eritemskog lupusa i Sjögrenova sindroma (28,29), stoga je i u naše bolesnice potrebno daljnje imunološko praćenje.

Ovim radom htjeli smo ukazati da artralgijske bolove mogu biti jedna od ekstraintestinalnih značajki glutenske enteropatije uz naglasak da i na ovu bolest treba pomišljati u nejasnim zglobnim tegobama, iako su potrebna daljnja istraživanja o uočenoj povezanosti.

Literatura

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC. i sur. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
2. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18:6036-59.
3. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008;103:190-5.
4. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T. i sur. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92.
5. Admou B, Essaadouni L, Krati K. i sur. Atypical celiac disease: from recognizing to managing. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:6371-87.
6. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Bio-med Pharmacother* 2000;54:368-72.
7. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30:219-231.
8. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
9. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R. i sur. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2008;14:7381-5.
10. Jafri MR, Nordstrom CW, Murray JA. i sur. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dig Dis Sci* 2008;53:964-71.
11. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q* 2012;83:91-102.
12. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:146-9.
13. Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya MT, Green PH. The Association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:191-194.
14. De Vitis I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of coeliac disease in type I diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:56-7.
15. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:2631-5.
16. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Gut-liver axis: an immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:253-61.
17. Villalta D, Girolami D, Bidoli E. i sur. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected

- by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal* 2005;19:6-10.
18. Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, Murray JA. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 2003;42:588-600.
19. Carnicer J, Farré C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J. Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:263-7.
20. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP. i sur. What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:314-20.
21. Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F. i sur. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease inpatients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis* 2004;36:730-4.
22. Bazzigaluppi E, Roggero P, Parma B. i sur. Antibodies to recombinant human tissue-transglutaminase in coeliac disease: diagnostic effectiveness and decline pattern after gluten-free diet. *Dig Liver Dis* 2006;38:98-102.
23. Leeds JS, Hopper AD, Sanders DS. Coeliac disease. *Br Med Bull* 2008;88:157-70.
24. Dawidowicz K, Ea HK, Lahalle S, Qubaja M, Lioté F. Unexplained polyarthralgia and celiac disease. *Joint Bone Spine* 2008;75:325-8.
25. Bourne JT, Kumar P, Huskisson EC, Mageed R, Unsworth DJ, Wojtulewski JA. Arthritis and coeliac disease. *Ann Rheum Dis* 1985;44:592-8.
26. Efe C, Urün Y, Purnak T, Ozaslan E, Ozbalkan Z, Savas B. Silent celiac disease presenting with polyarthritis. *J Clin Rheumatol* 2010;16:195-6.
27. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, Mazzacca G, Oriente P, Scarpa R. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol* 1996;35:1314-8.
28. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakáll S, Zeher M. Coeliac disease in Sjögren's syndrome - a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int* 2004;24:278-82.
29. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, Chowdhary V, Murray JA, Simard JF. Increased risk of systemic lupus erythematosus in 29,000 patients with biopsy-verified celiac disease. *J Rheumatol* 2012;39:1964-70.