Hiperaminotransaminazemia a choroba trzewna

Hyperaminotransaminasaemia and coeliac disease

Aleksandra Nowak-Oczkowska, Anna Szaflarska-Popławska

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (4): 189–194
DOI: 10.5114/pg.2010.14442

Słowa kluczowe: choroba trzewna, hiperaminotransaminazemia.
Key words: coeliac disease, hyperaminotransaminasaemia.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Anna Szaflarska-Popławska, Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, Bydgoszcz, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. +48 52 585 48 50, faks +48 52 585 40 86, e-mail: klped@cm.umk.pl

Streszczenie

Choroba trzewna jest schorzeniem o różnorodnej symptomatologii i niejednorodnym początkowym obrazie klinicznym. Coraz częściej rozpoznaje się ją w okresie poniemowlęcym, nie tylko jako postać klasyczną, ale również jako atypowe postacie choroby. Hiperaminotransaminazemia może być niekiedy pierwszym i jedynym objawem choroby trzewnej.

Abstract

Coeliac disease is a multisymptomatic pathology and has a heterogeneous clinical course. Coeliac disease is often diagnosed in early childhood, in adolescents and adults not only as the classic form but also as atypical forms of the disease. Hyperaminotransaminasaemia may sometimes be the first and the sole symptom of coeliac disease.

Hiperaminotransaminazemia – nie tylko patologia komórki wątrobowej

Ocena aktywności klinicznie istotnych aminotransferaz – aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz aminotransferazy asparagininowej (AspAT) – jest brana pod uwagę w różnych schorzeniach i należy do badań laboratoryjnych często wykonywanych w praktyce klinicznej [1, 2].

Aminotransferazy te należą do grupy enzymów transferaz i wykazują różną aktywność w poszczególnym tkankach i komórkach organizmu. Prawidłowa ich aktywność w surowicy w większości pracowni diagnostycznych wynosi 5–40 j.m./l [1]. Stosunek aktywności AspAT do AlAT, zwany wskaźnikiem de Ritisa, prawidłowo wynoszący 1,2–1,8, w niektórych chorobach wątroby zmniejsza się poniżej wartości 1,0. W okresie noworodkowym może wystąpić fizjologiczny wzrost aktywności zarówno AlAT, jak i AspAT w zakresie nawet do 200 j.m./l [za 1, 2].

Aminotransferaza alaninowa jest enzymem katalizującym przeniesienie grupy aminowej z alaniny na α-ketokwas i występuje głównie w hepatocytach, natomiast AspAT powoduje przeniesienie grupy aminowej z asparaginianu na α-ketokwas i poza komórkami wątroby jej znaczne ilości występują w komórkach mięśni szkieletowych. Z tego powodu oznaczenie aktywności AspAT jest testem mało swoistym dla chorób wątroby [1, 2].

Najwyższą aktywność AlAT obserwuje się w komórkach wątroby, a niższą w nerkach, mięśniu sercowym, mięśniach szkieletowych, trzustce, tkance płucnej i erytrocytach. Aktywność AspAT jest najwyższa w mięśniu sercowym, a następnie w wątrobie, mięśniach szkieletowych, nerkach, trzustce, płucach i erytrocytach [za 3]. Każdy czynnik uszkadzający w postaci urazu, zapalenia, zabiegów lub leków, niszczący te tkanki i komórki, prowadzi do zwiększenia aktywności enzymów [za 3].

Hiperaminotransaminazemia oznacza zwiększone stężenie aminotransferaz w surowicy. Nieprawidłowe parametry laboratoryjne tych związków obserwuje się w jednostkach o różnej etiologii [1–12]. Do najczęstszych przyczyn należą: ostre i przewlekłe zapalne schorzenia wątroby (infekcje wirusowe, w tym spowodowane wirusami hepatotropowymi i niehepatotropowymi, ropnie wątroby, amebioza, bąblowiec, motylica wątrobowa), autoimmunologiczne zapalenia wątroby, zespoły nakładania, guzy wątroby, choroby dróg żółciowych (niedroż-

ność, torbiele i zwężenia dróg żółciowych, kamica dróg żółciowych, anomalie przewodu żółciowo-trzustkowego) czy wrodzone wady metaboliczne (niedobór α1-antytrypsyny, choroba Wilsona, tyrozynemia, galaktozemia, fruktozemia, glikogenoza, mukowiscydoza, sfingolipidozy, choroby peroksysomalne, hiperamonemie pierwotne, zaburzenia β-oksydacji kwasów tłuszczowych, wrodzone zaburzenia metabolizmu kwasów żółciowych, porfiria, zewnątrzwątrobowe cholestazy uwarunkowane genetycznie) [4–6]. Z innych istotnych przyczyn podwyższonej aktywności aminotransferaz należy wymienić: choroby nerwowo-mięśniowe (zapalenie mięśni, ropowice i urazy mięśni, zabiegi, w tym ortopedyczne, napadową mioglobinurię, dystrofie mięśniowe, włośnicę) oraz schorzenia sercowo-naczyniowe (zawał mięśnia sercowego, ostre zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność krążenia, zabiegi cewnikowania naczyń wieńcowych i jam serca, zaburzenia rytmu serca, wstrząs kardiogenny, zakrzepicę żyły wrotnej i żył wątrobowych, embolizację tętnicy wątrobowej, chorobę zakrzepową) [7, 8]. Hiperaminotransaminazemia występuje często jako jatrogenne działanie niepożądane leczenia farmakologicznego (pochodne kwasu salicylowego, fibrynowego, pochodne sulfonylomocznika, paracetamol, preparaty przeciwgruźlicze – izoniazyd i rifampicyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne, preparaty przeciwdepresyjne i tyreostatyczne) oraz jest częstym objawem towarzyszącym zatruciom (zatrucia grzybami – amanityna zawarta w muchomorze sromotnikowym, stany upojenia alkoholowego, związki fosforowe, insektycydy, herbicydy) [za 1]. Wśród rzadkich przyczyn hiperaminotransaminazemii wymienia się również: ostre zapalenie trzustki, udar mózgu, obrzęk płuc czy niektóre schorzenia tkanki łącznej, takie jak skrobiawica uogólniona, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena lub twardzina układowa [1].

W latach 80. i 90. ubiegłego stulecia pojawiły się doniesienia dotyczące obserwacji hiperaminotransaminazemii u pacjentów pediatrycznych oraz osób dorosłych z chorobą trzewną [13–15].

Celiakia jako choroba o niejednorodnej symptomatologii

Choroba trzewna (celiakia) jest genetycznie uwarunkowaną enteropatią, spowodowaną trwałą nietolerancją glutenu i może wystąpić w każdym wieku po wprowadzeniu glutenu do diety. Na podstawie badań przesiewowych ocenia się, że w populacji ogólnej u rasy białej dotyczy ona ok. 1% badanych, natomiast w grupach ryzyka częstość jej występowania wynosi od 3% do nawet 20% [16]. Częstość występowania objawowej postaci celiakii szacuje się na ok. od 1 : 1000 do 1 : 3000. Udokumentowano częstsze niż w populacji ogólnej występowanie choroby trzewnej u pacjentów z chorobą Dühringa, niedoborem IgA (2–8%), cukrzycą typu 1 (5–8%), autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, tarczycy (5%), stawów, hipoplazją szkliwa zębowego, zespołem Downa (5–12%), Turnera (4–8%) i Williamsa (8%) oraz u krewnych pierwszego stopnia (5–15%), zwłaszcza w przypadku obecności HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8 (10–30%).

Istotą choroby są nieprawidłowości stwierdzane w obrębie błony śluzowej proksymalnej części jelita cienkiego, obecność serologicznych markerów celiakii jako choroby o podłożu autoimmunologicznym oraz objawy zespołu złego wchłaniania stwierdzane w badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Poprawę kliniczną obserwuje się po zastosowaniu diety bezglutenowej [17].

Obecnie uwzględnia się prawdopodobny udział kilku czynników kształtujących częstość występowania celiakii w populacji, odpowiedzialnych za ujawnienie się choroby u danego pacjenta oraz modyfikujących przebieg kliniczny. Należą do nich: czynniki genetyczne (dziedziczenie wielogenowe), środowiskowe (nawyki żywieniowe, czas wprowadzenia glutenu do diety, udział karmienia piersią) oraz procesy autoimmunologiczne prowadzące do przewlekłego stanu zapalnego [17]. Czynnikiem wyzwalającym chorobę u osób predysponowanych są prolaminy zawarte w pszenicy (gliadyna), życie (sekalina) i jęczmieniu (hordeina). Rola aweniny zawartej w owsie pozostaje kontrowersyjna, chociaż obecnie w warunkach polskich, ze względu na trudności techniczne w uzyskaniu czystej postaci tego zboża, za dietę bezglutenową uważa się dietę bez dodatku owsa [17, 18].

„Złotym standardem" w diagnostyce choroby trzewnej pozostaje biopsja jelita cienkiego i ocena co najmniej 3–4 wycinków błony śluzowej części zstępującej dwunastnicy. Markery serologiczne celiakii są pomocne w rozpoznaniu choroby, badaniach przesiewowych oraz w ocenie przestrzegania diety bezglutenowej, ale nie stanowią podstawy rozpoznania. Wśród nich najczęściej oznaczane są wysoce czułe i swoiste przeciwciała przeciwko *endomysium* mięśni gładkich w dwóch klasach immunoglobulin w ocenie ilościowej (IgAEmA i IgGEmA) [17].

Obraz kliniczny choroby trzewnej bywa różnorodny. Obecnie kryteria diagnostyczne choroby wyróżniają następujące postacie:

1) celiakię klasyczną (typową) – dominują objawy w obrębie przewodu pokarmowego, stwierdza się obecność markerów serologicznych, biopsja jelita cienkiego wykazuje zanik kosmków;
2) celiakię nietypową – dominują objawy pozajelitowe, objawy w obrębie przewodu pokarmowego są słabo wyrażone, stwierdza się obecność markerów serologicznych, biopsja jelita cienkiego wykazuje zanik kosmków;

3) celiakię niemą – charakteryzuje się bezobjawowym przebiegiem, stwierdza się obecność markerów serologicznych, biopsja jelita cienkiego wykazuje zanik kosmków (stwierdzany w czasie badania endoskopowego wykonywanego z innych wskazań lub badań przesiewowych w grupach ryzyka); postać niemą celiakii, mimo braku objawów klinicznych, należy leczyć z uwagi na zwiększoną częstość występowania chorób autoimmunologicznych i chłoniaków przewodu pokarmowego w tej grupie pacjentów;
4) celiakię latentną – charakteryzuje się bezobjawowym przebiegiem, stwierdza się obecność markerów serologicznych, biopsja jelita cienkiego wykazuje prawidłową błonę śluzową w trakcie stosowania diety zawierającej gluten, w przyszłości może wystąpić enteropatia glutenozależna [za 18].

W ostatnich kilkunastu latach zaobserwowano zmniejszający się odsetek klasycznych objawów klinicznych celiakii ujawniającej się w wieku niemowlęcym i poniemowlęcym na rzecz skąpoobjawowych i atypowych postaci choroby, rozpoznawanych w różnym wieku, także u osób dorosłych. Spektrum objawów postaci atypowych celiakii obejmuje m.in.: zapalenie opryszczkowate skóry (chorobę Dühringa), niedokrwistość z niedoboru żelaza, niedokrwistość megaloblastyczną, postać biegunkową zespołu jelita drażliwego, nawracające bóle brzucha, opóźnienie dojrzewania płciowego, bezpłodność, objawy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (rozdrażnienie, padaczka, migrena, cechy zespołu ADHD oraz depresji), osłabienie mięśniowe, tężyczkę, niskorosłość, osteoporozę, osteomalację, hipoplazję szkliwa zębowego [za 18] oraz inne rzadkie manifestacje narządowe [19–26].

Patologia wątroby w chorobie trzewnej

Choroba trzewna jest schorzeniem wielonarządowym przebiegającym m.in. z uszkodzeniem komórki wątrobowej. Nieprawidłowe parametry wątrobowe mogą towarzyszyć klasycznej postaci celiakii oraz stanowić jedyną manifestację atypowej postaci choroby trzewnej. Uszkodzenie miąższu wątrobowego może przybierać różne formy – od łagodnych niespecyficznych zmian w badaniach laboratoryjnych i histopatologicznych, do ciężkich postępujących chorób wątroby. W piśmiennictwie udokumentowano związek celiakii z występowaniem takich schorzeń wątroby, jak: autoimmunologiczne zapalenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa wątroby czy pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych [19, 27–30]. Najczęstszą manifestacją wątrobową u pacjentów z chorobą trzewną wydaje się jednak izolowana hiperaminotransaminazemia z niespecyficznymi zmianami histopatologicznymi w bioptatach miąższu wątroby, które najczęściej ustępują po zastosowaniu diety bezglutenowej [19].

Mechanizm prowadzący do uszkodzenia komórki wątrobowej w chorobie trzewnej nie jest do końca poznany, tym niemniej w piśmiennictwie podejmowane są próby wyjaśnienia tego zjawiska [za 19]. Podwyższona aktywność aminotransferaz zazwyczaj normalizuje się po eliminacji glutenu z diety, co sugeruje związek między niszczącym działaniem glutenu na błonę śluzową jelita cienkiego a uszkodzeniem komórki wątrobowej. Wydaje się, że istotne znaczenie w patogenezie dysfunkcji wątroby w celiakii ma niedostateczne wchłanianie jelitowe spowodowane zmniejszoną powierzchnią wchłaniania, a w konsekwencji wtórne niedożywienie, mogące prowadzić do stłuszczenia wątroby [31]. U pacjentów z chorobą trzewną występuje ponadto zwiększona przepuszczalność błony śluzowej jelita cienkiego, spowodowana prawdopodobnie stanem zapalnym oraz uszkodzeniem mechanizmów regulujących połączenia międzykomórkowe w przewodzie pokarmowym [32]. Istotnie większą przepuszczalność jelita cienkiego u pacjentów z celiakią i hiperaminotransaminazemią w stosunku do osób z prawidłową funkcją wątroby wykazano w badaniach Novacek i wsp. [33] na podstawie doustnego testu obciążenia laktulozą i mannitolem w grupie 178 dorosłych z chorobą trzewną. Zwiększona przepuszczalność błony śluzowej jelita cienkiego ułatwia przenikanie toksyn, antygenów i substancji zapalnych do krążenia wrotnego, powodując tym samym uszkodzenie komórki wątrobowej [19, 33].

Współwystępowanie celiakii ze schorzeniami autoimmunologicznymi może także sugerować immunologiczny mechanizm uszkodzenia komórki wątrobowej w chorobie trzewnej. Obecne w celiakii przeciwciała skierowane przeciwko tkankowej transglutaminazie typu 2 występują w różnych tkankach, niszcząc nie tylko nabłonek jelitowy, ale również komórki wątroby [34]. Zwiększa to prawdopodobieństwo patogennej roli humoralnej odpowiedzi zapalnej w powstawaniu dysfunkcji wątroby w celiakii.

Częstość i znaczenie kliniczne hiperaminotransaminazemii u pacjentów z chorobą trzewną

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa wydaje się, że hiperaminotransaminazemia jest częstą nieprawidłowością spotykaną u pacjentów z nowo rozpoznaną bądź nieleczoną chorobą trzewną. Dotyczy to zarówno pacjentów pediatrycznych, jak i osób dorosłych.

W grupie pacjentów w wieku pediatrycznym z rozpoznaną celiakią Bonamico i wsp. [13] w badaniach własnych określili częstość występowania hiperaminotransaminazemii na 54%. W badaniach Farre i wsp. [15] hiperaminotransaminazemię stwierdzono u mniejszego odsetka chorych, a mianowicie u 32% (37 spośród 114)

pacjentów pediatrycznych w momencie rozpoznania choroby trzewnej. U 17 badanych obserwowano podwyższoną aktywność zarówno AlAT, jak i AspAT, a u 20 badanych stwierdzono wzrost aktywności jednego z enzymów. Autorzy wyodrębnili dwie grupy pacjentów, w zależności od klinicznej manifestacji celiakii – klasyczną postać choroby stwierdzono u 60% z nich (69 spośród 114 pacjentów), natomiast u 40% dzieci i młodzieży (45 spośród 114) obserwowano jej atypową formę. Badania dotyczyły pacjentów w wieku od 9 mies. do 17 lat. Średnia wieku pacjentów z hiperaminotransaminazemią była statystycznie istotnie mniejsza (2,9 ±0,4 roku) niż pacjentów z prawidłową aktywnością tych enzymów w surowicy (5,1 ±0,5 roku) (p = 0,007). Wśród osób z hiperaminotransaminazemią znamiennie większy odsetek (73%) stanowili ponadto pacjenci z klasyczną postacią choroby trzewnej (27 spośród 37) niż pacjenci z atypową postacią celiakii (27%, 10 spośród 37). Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej zależności między płcią i stanem odżywienia badanych a podwyższoną aktywnością aminotransferaz w surowicy. Podobną częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz w momencie rozpoznania choroby trzewnej stwierdza się w populacji osób dorosłych.

W badaniach Hagander i wsp. [35] stwierdzono zmiany histopatologiczne świadczące o niespecyficznym uszkodzeniu miąższu wątroby u 16%, a nieprawidłowe wątrobowe parametry laboratoryjne u 39% dorosłych z chorobą trzewną.

Na podstawie retrospektywnych badań Bardella i wsp. [14] częstość występowania podwyższonej aktywności AlAT i/lub AspAT w grupie 158 dorosłych pacjentów (w wieku 18–68 lat, średnia wieku 32 lata) z nowo rozpoznaną celiakią przed zastosowaniem diety bezglutenowej ustalono na 42% (67 pacjentów spośród 158 badanych). Obie grupy pacjentów – z hiperaminotransaminazemią oraz z prawidłową aktywnością aminotransferaz – nie różniły się statystycznie istotnie pod względem takich parametrów, jak wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI – 18,5 kg/m^2 *vs* 19,6 kg/m^2) oraz nasilenie zmian histopatologicznych. Po 12-miesięcznym stosowaniu diety bezglutenowej obserwowano istotną poprawę w zakresie zmian histopatologicznych w obu grupach badanych. U pacjentów z obserwowaną początkowo hiperaminotransaminazemią uzyskano ponadto znamienną poprawę w zakresie BMI (18,5 kg/m^2 *vs* 21 kg/m^2) po wprowadzeniu diety bezglutenowej.

Podobną jak w badaniach Bardella i wsp. [14] częstość występowania hiperaminotransaminazemii przed zastosowaniem diety bezglutenowej u osób dorosłych z chorobą trzewną obserwowano w badaniach retrospektywnych Novacek i wsp. [33]. Wśród 178 pacjentów z celiakią w wieku 17–84 lat (średnia wieku 36 lat) podwyższoną aktywność AspAT i/lub AlAT stwierdzano u 72 chorych, co stanowi 40,4%. Średni czas od momentu pojawienia się pierwszych objawów wskazujących na celiakię do czasu rozpoznania w tej grupie wynosił 2 lata.

Hiperaminotransaminazemia jako jedyna manifestacja choroby trzewnej

Różnorodne mechanizmy patogenetyczne w nierozpoznanej lub nieleczonej chorobie trzewnej u znacznej części pacjentów (ok. 30–50%) doprowadzają do wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy [13–15, 33]. Z kolei wg obserwacji różnych autorów ok. 4–9% pacjentów diagnozowanych z powodu izolowanej przewlekłej hiperaminotransaminazemii może wykazywać serologiczne i histopatologiczne cechy atypowej postaci celiakii [15, 36, 37]. W piśmiennictwie notuje się również pojedyncze opisy pacjentów z przewlekłą hiperaminotransaminazemią o nieustalonej przyczynie, którą ostatecznie identyfikowano jako początkową manifestację celiakii zarówno u dzieci [38, 39], jak i u osób dorosłych [40].

W opublikowanym w 1990 r. przez Leonardi i wsp. [38] doniesieniu dotyczącym opisu dwojga niemowląt w wieku 10 mies. i 12 mies., diagnozowanych z powodu wzrostu aminotransferaz o „nieznanej przyczynie", stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał antygliadynowych w klasie IgG i IgA oraz zmiany histopatologiczne błony śluzowej jelita cienkiego charakterystyczne dla choroby trzewnej. W bioptatach miąższu wątroby u jednego z niemowląt obserwowano ponadto łagodne zmiany zapalne wątroby. Po 2-miesięcznym stosowaniu diety bezglutenowej uzyskano poprawę w zakresie parametrów biochemicznych, serologicznych oraz histopatologicznych.

Według Vajro i wsp. [39] zmiany sugerujące uszkodzenie miąższu wątroby w postaci długo utrzymującej się hiperaminotransaminazemii u pacjentów pediatrycznych, przy braku innych klinicznych cech celiakii, mogą wskazywać na atypową postać choroby trzewnej. Powyższe wnioski autorzy włoscy sformułowali na podstawie obserwacji 6 pacjentów pediatrycznych, u których wyłączenie glutenu z diety spowodowało poprawę w zakresie stwierdzanych poprzednio nieprawidłowych serologicznych i histopatologicznych markerów celiakii.

We wspominanych badaniach Farre'a i wsp. [15] hiperaminotransaminazemia jako jedyna manifestacja choroby trzewnej występowała u 5 spośród 114 pacjentów pediatrycznych, co stanowiło 4,3% całej badanej grupy. W badaniach dotyczących osób dorosłych z utrzymującą się podwyższoną aktywnością aminotransferaz notowano nieco większą niż we wspomnianej grupie pediatrycznej częstość wykrywania choroby trzewnej.

W badaniach Volta i wsp. [36] przeprowadzonych w grupie 55 osób dorosłych z izolowaną hiperaminotransaminazemią (po wykluczeniu innych chorób wątroby) immunologiczne i histopatologiczne cechy celiakii stwierdzono u 9% badanych (u 5 z 55). Podobne wyniki uzyskali Bardella i wsp. [37], prowadząc badania w liczniejszej grupie dorosłych. Chorobę trzewną rozpoznano u 9,3% spośród 140 pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz w surowicy o nieustalonej etiologii.

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa wydaje się, że pacjenci obserwowani z powodu utrzymującej się podwyższonej aktywności aminotransferaz o nieustalonej dotychczas przyczynie stanowią grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby trzewnej w porównaniu z populacją ogólną [16]. Chociaż celiakię wykrywa się zaledwie u kilku procent osób z hiperaminotransaminazemią, to jednak warto w tej grupie rozważyć diagnostykę w kierunku choroby trzewnej w celu zapobiegania opóźnionemu rozpoznaniu i leczeniu [41].

Hiperaminotransaminazemia jako marker przestrzegania diety bezglutenowej?

Podwyższona aktywność aminotransferaz u pacjentów z chorobą trzewną zazwyczaj osiąga prawidłowe wartości po zastosowaniu diety bezglutenowej.

Farre i wsp. [15] na podstawie badań własnych obejmujących 114 pacjentów pediatrycznych z chorobą trzewną stwierdzili, że w grupie pacjentów z hiperaminotransaminazemią (35 pacjentów w obserwacji długofalowej) poziom aminotransferaz normalizował się u wszystkich badanych w różnym czasie po wprowadzeniu diety bezglutenowej. U 25 pacjentów obserwowano prawidłową aktywność aminotransferaz już w pierwszych 3–6 mies. stosowania leczenia dietetycznego, u 9 badanych po 9–12 mies., natomiast u jednego pacjenta po 18 mies. stosowania diety bezglutenowej. U 51,5% badanych (u 18 spośród 35) nastąpiło to jeszcze przed normalizacją serologicznych markerów celiakii, u pozostałych 48,5% (u 17 z 35) odbywało się jednocześnie.

W przeglądzie piśmiennictwa dotyczącym populacji dorosłych pacjentów z celiakią, u których stwierdzano hiperaminotransaminazemię w momencie rozpoznania choroby, normalizacja aktywności aminotransferaz po zastosowaniu diety bezglutenowej dotyczyła większości badanych, ale nie wszystkich, jak w badaniach dotyczących wspomnianej grupy pediatrycznej.

W badaniach Novacek i wsp. [33] w grupie osób dorosłych z chorobą trzewną po 12-miesięcznym stosowaniu diety bezglutenowej normalizację aktywności aminotransferaz obserwowano u większości chorych (96%), nie stwierdzono jej jedynie u 4,6% badanych. W badaniu Bardella i wsp. [14], przeprowadzonym w grupie 67 dorosłych z chorobą trzewną oraz hiperaminotransaminazemią stwierdzaną przed ustaleniem rozpoznania celiakii, również u większości badanych (95%) obserwowano normalizację poziomu aminotransferaz w okresie co najmniej 12-miesięcznego stosowania diety bezglutenowej. Nie dotyczyło to jednak wszystkich badanych (5%, $n = 7$). W tej ostatniej grupie dalsza diagnostyka utrzymujących się nieprawidłowych wartości aminotransferaz ujawniła obecność przewlekłych schorzeń wątroby u wszystkich chorych (stłuszczenie wątroby, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B i C oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby) [14]. Autorzy sugerują, że utrzymująca się podwyższona aktywność aminotransferaz po całkowitej eliminacji glutenu u pacjentów z chorobą trzewną może mieć związek z przewlekłym i już nieodwracalnym uszkodzeniem miąższu wątroby w przebiegu celiakii lub z występowaniem niezależnych od mechanizmów choroby trzewnej innych schorzeń wątroby [14]. Z tego powodu izolowana hiperaminotransaminazemia w trakcie zaleconej diety bezglutenowej wydaje się wg autorów niewystarczającym markerem przestrzegania zaleceń dietetycznych.

Podsumowanie

Na podstawie wieloletnich obserwacji różnych autorów oraz danych dostępnych w piśmiennictwie medycznym wydaje się, że hiperaminotransaminazemia jest częstą nieprawidłowością, stwierdzaną w badaniach laboratoryjnych u pacjentów z chorobą trzewną w początkowym jej stadium i przed wprowadzeniem diety bezglutenowej, a w niewielkim odsetku może być jedyną początkową manifestacją celiakii. Szybka normalizacja aktywności aminotransferaz po zastosowaniu diety bezglutenowej u większości pacjentów z celiakią świadczy o odwracalności procesu uszkodzenia komórki wątrobowej, szczególnie w przypadku zmian łagodnych i w początkowym ich stadium. Brak oczekiwanej poprawy w odpowiedzi na leczenie dietetyczne może być już wynikiem naturalnego w przebiegu celiakii rozwoju przewlekłych i nieodwracalnych schorzeń wątroby o przebiegu i ciężkości zależnej od osobniczej predyspozycji oraz czasu narażenia na gluten. Z tego względu szybka identyfikacja pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz o nieustalonej przyczynie oraz wczesne rozpoznanie i leczenie choroby trzewnej w tej grupie chorych zapobiegają powstawaniu nieodwracalnych zmian w wątrobie i chronią przed rozwojem rzadkich, ale ciężkich i przewlekłych schorzeń miąższu wątrobowego. Warto więc pamiętać o pacjentach z izolowaną bądź współistniejącą hiperaminotransaminazemią, u których po wykluczeniu podstawowych przyczyn podwyższonej aktywności enzymów wątrobo-

wych nie uwzględniono w dotychczasowej diagnostyce choroby trzewnej. Z tego względu, szczególnie w grupie najmłodszych pacjentów, powinno się rozważyć oznaczenie serologicznych markerów celiakii w postępowaniu diagnostycznym dotyczącym hiperaminotransaminazemii.

Piśmiennictwo

1. Jankowska I, Pawłowska J, Socha J. Hipertransaminazemia. Med po Dypl 2002; 11: 106-9.
2. Jankowska I, Pawłowska J. Postępowanie w hipertransaminazemii. Stand Med 2001; 3: 26-8.
3. Matsui A. Hypertransaminasemia: the end of a threat. J Gastroenterol 2005; 40: 859-60.
4. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, et al. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. J Gastroenterol 2005; 40: 820-6.
5. Iorio R, D'Ambrosi M, Mazzarella G, et al. Early occurrence of hypertransaminasemia in a 13-month-old child with Wilson disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36: 637-8.
6. Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M, et al. Serum transaminases in children with Wilson's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39: 331-6.
7. Rutledge J, Andersen J, Fink CW, et al. Persistent hypertransaminasemia as the presenting finding of childhood muscle disease. Clin Pediatr 1985; 24: 500-3.
8. Odievre M, Rivron M, Landrieu P. Long-term hypertransaminasemia disclosing a muscular disease. Arch Fr Pediatr 1987; 44: 453-4.
9. Saito M, Obi M, Kimura M. Infantile hepatic dysfunction improved by elimination of cow's milk formulas. Pediatr Allergy Immunol 2005; 16: 445-8.
10. Pociecha W, Balcerska A, Szczęch K. Frequency and the clinical relevance of aminotransferases (AST and ALT) activity elevation in children with acute HRV diarrhoea. Gastroenterol Pol 2005; 12: 193-9.
11. Kamath BM, Dhawan A, Mieli-Vergani G. Raised serum transaminases: not always liver disease. Arch Dis Child 2000; 82: 270-1.
12. Korones DN, Brown MR, Palis J. "Liver function tests" are not always tests of liver function. Am J Hematol 2001; 66: 46-8.
13. Bonamico M, Pitzalis G, Culasso F, et al. Hepatic damage in celiac disease in children. Minerva Pediatr 1986; 38: 959-62.
14. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, et al. Prevalence of hypertransaminasaemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. Hepatology 1995; 22: 833-6.
15. Farre C, Esteve M, Curcoy A, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. Am J Gastroenterol 2002; 97: 3176-81.
16. Dube C. The prevalence of coeliac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. Gastroenterology 128 (suppl. 1): S79-86.
17. Szaflarska-Szczepanik A. Etiopatogeneza glutenozależnej choroby trzewnej, ze szczególnym uwzględnieniem związku choroby z antygenami zgodności tkankowej. Ann Acad Med Siles 1997; 33: 61-7.
18. Szajewska H, Dziechciarz P. Biegunka przewlekła i celiakia. Med Prakt Pediatr wydanie specjalne 2008; 1: 83-6.
19. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. Hepatology 2007; 46: 1650-8.
20. Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, et al. Cognitive impairment and celiac disease. Arch Neurol 2006; 63: 1440-6.
21. Djuric Z, Kamenov B, Katic V. Celiac disease manifested by polyneuropathy and swollen ankles. World J Gastroenterol 2007; 13: 2636-8.
22. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. Gastroenterology 2005; 128 (Suppl 1): 87-9.
23. Delgado MP, Munoz FM, Allue IP, et al. Cold urticaria and celiac disease. J Investig Allergol Clin Immunol 2008; 18: 123-5.
24. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. Circulation 2002; 105: 2611-8.
25. Ertekin V, Selimoglu MA, Tan H, Kilicaslan B. Rhabdomyolysis in celiac disease: a case report. Yonsei Med J 2003; 44: 328-30.
26. Selimoglu MA, Alp H, Ertekin V. Is rhabdomyolysis a rare manifestation in celiac disease? Yonsei Med J 2004; 45: 759-69.
27. Logan RF, Ferguson A, Finlayson ND, Weir DG. Primary biliary cirrhosis and coeliac disease – an association? Lancet 1978; 1: 230-3.
28. Dickey W, McMillan S, Callender M. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. J Clin Gastroenterol 1997; 25: 328-9.
29. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and celiac disease: a study of relative prevalences. Gut 1998; 42: 120-2.
30. Volta U, Rodrigo L, Granito A, et al. Coeliac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2609-13.
31. Davison S. Coeliac disease and liver dysfunction. Arch Dis Child 2002; 87: 293-6.
32. Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. Gut 2003; 52: 218-23.
33. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, et al. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 283-8.
34. Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by celiac autoantibodies. Gut 2004; 53: 641-8.
35. Hagander B, Berg NO, Brandt L, et al. Hepatic injury in adult coeliac disease. Lancet 1977; 2: 270-2.
36. Volta U, de Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. Lancet 1998; 352: 26-9.
37. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. Hepatology 1999; 29: 654-7.
38. Leonardi S, Bottaro G, Patané R, et al. Hypertransaminasaemia as the first symptom in infant celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990; 11: 404-6.
39. Vajro P, Fontanella A, Mayer M, et al. Elevated serum aminotransferase activity as an early manifestation of gluten sensitive enteropathy. J Pediatr 1993; 122: 416-9.
40. Gonzalez-Abraldes J, Sanchez-Fueyo A, Bessa X, et al. Persistent hypertransaminasemia as the presenting feature of celiac disease. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1095-7.
41. Mitchison HC, Record CO, Bateson MC, et al. Hepatic abnormalities in coeliac disease: three cases of delayed diagnosis. Postgrad Med J 1989; 65: 920-2.