

Przeciwciała markerowe choroby trzewnej u chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Antibodies characteristic for coeliac disease in patients with systemic lupus erythematosus

Dorota Cieślak¹, Ilona Górska¹, Paweł Klincewicz², Krzysztof Linke², Zofia Niemir², Paweł Hrycaj¹

¹Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej Katedry Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Zakładu dr hab. med., prof. UM Paweł Hrycaj

²Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Krzysztof Linke

Słowa kluczowe: toczeń, celiakia, przeciwciała, gliadyna.

Key words: lupus, coeliac disease, antibodies, gliadin.

Streszczenie

Wstęp: W ostatnich latach zostało zarejestrowanych kilkanaście przypadków współwystępowania celiakii i tocznia rumieniowatego układowego (TRU). Podobna patogeneza celiakii i TRU sugeruje związek obu jednostek chorobowych. Istnieją przesłanki, że współwystępowanie celiakii i TRU może być uwarunkowane populacyjnie.

Cel pracy: Ocena przydatności oznaczania poszczególnych przeciwciał w diagnostyce celiakii w przebiegu TRU. Ustalenie częstości współwystępowania celiakii i TRU.

Materiał i metody: U 45 chorych na TRU oznaczono: przeciwciała przeciw gliadynie, przeciw GAF, przeciw transglutaminazie, ANA i panel przeciwciał ENA.

Wyniki: Przeciwciała przeciw gliadynie występowały u 31,1% chorych na TRU, przeciw transglutaminazie u 2,2% badanych chorych, a anti-GAF u 6,6% pacjentów. Nie stwierdzono korelacji między obecnością badanych przeciwciał a zajęciem przewodu pokarmowego. Nie stwierdzono korelacji między obecnością przeciwciał anti-dsDNA a obecnością przeciwciał występujących w celiakii.

Wnioski: Podwyższony poziom przeciwciał antygliadynowych u chorych na TRU jest najprawdopodobniej związany z procesem autoimmunizacji u tych chorych. W celu optymalnej diagnostyki przeciwciała anti-TG IgA i anti-GAF IgG powinny być badane jednocześnie. Obecność przeciwciał przeciw transglutaminazie najbardziej swoistych w diagnostyce celiakii wymaga dalszej weryfikacji wyników badaniem histopatologicznym.

Summary

Background: In recent years several case reports of coexistence of coeliac disease and systemic lupus erythematosus have been published. The similar aetiology of these two diseases suggests a link between coeliac disease and lupus. There are some suggestions that these two disease coexist in some populations.

Aim of the study: To evaluate the frequency of coexistence of these two diseases and evaluate the utility of tested antibodies in diagnosing coeliac disease.

Material and methods: Antibodies characteristic for coeliac disease were tested in 45 patients with systemic lupus erythematosus.

Results: Anti-gliadin antibodies were present in 31.1% of patients with lupus, anti-transglutaminase antibodies were present in 2.2% of patients, and anti-GAF were present in 6.6% of patients. There was no correlation between the presence of tested antibodies and involvement of the gastrointestinal tract. There was no correlation between the presence of anti-dsDNA antibodies and antibodies characteristic for coeliac disease.

Conclusions: The increased level of anti-gliadin antibodies in patients with lupus is probably connected with the greater tendency for immunization. For the best diagnosis of coeliac disease both anti-transglutaminase and anti-GAF antibodies should be assessed. Antibodies against transglutaminase are the most specific for the diagnosis of coeliac disease – further endoscopic assessment is needed.

Adres do korespondencji:

dr med. Dorota Cieślak, Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej, ul. Przybyszewskiego 39, 60-356 Poznań, tel. +48 61 854 72 10, e-mail: d.cieslak@interia.pl

Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej o szerokim spektrum objawów klinicznych. Jest to choroba przewlekła, klinicznie heterogenna, charakteryzująca się dużą zmiennością zaawansowania, a także różną odpowiedzią na stosowane leczenie. W przypadku zajęcia ważnych narządów wewnętrznych może zagrażać życiu chorego, jednak częściej przebiega w sposób przewlekły i postępujący, z naprzemiennie występującymi okresami zaostrzeń i remisji.

Toczeń rumieniowaty układowy najczęściej rozwija się u kobiet w wieku rozrodczym; kobiety chorują 9-krotnie częściej niż mężczyźni [1]. Średnie występowanie TRU waha się od 14,6 do 50,8 przypadków na 100 000 [2] i różni się w zależności od regionu geograficznego. Roczna zapadalność wynosi od 1,8 do 7,6 przypadków na 100 000.

Celiakia to choroba o podłożu autoimmunologicznym spowodowana nadwrażliwością na gluten [3]. Częstość występowania choroby trzewnej wynosi ok. 1% populacji ogólnej. Diagnoza kliniczna musi być zawsze potwierdzona badaniem histopatologicznym.

Przeciwciała występujące w celiakii to:

- przeciwciała przeciw gliadynie,
- przeciwciała przeciw GAF,
- przeciwciała przeciw transglutaminazie [4, 5].

Przeciwciała przeciw gliadynie są pierwszymi markerami serologicznymi w chorobie trzewnej. Występują u ok. 80% chorych z celiakią. Charakteryzują się niższą czułością i swoistością niż przeciwciała przeciw transglutaminazie w diagnostyce celiakii.

Nowością w diagnostyce celiakii są przeciwciała przeciw GAF (*gliadin analogous fusion peptide*) [6, 7]. Jest to zmodyfikowane genetycznie białko, w którym kwas glutaminowy został zastąpiony glutaminą, co spowodowało eliminację nieswoistości przeciwciał przeciw gliadynie.

Tabela I. Charakterystyka kliniczna grupy badanej

Table I. Clinical characteristics of diagnosed group

Badane parametry	Wartości
płeć (K : M)	43 : 2
średni wiek (zakres)	39,1 (18–72)
czas trwania choroby (miesiące), średnia (SD)	78,6 ±75,9
BMI (kg/m ² p.c. ±SD)	24,4 ±4,24
skala SLEDAI ±SD	13,0 ±7,4

Przeciwciała te mają zastosowanie w badaniach przesiewowych we wczesnej diagnostyce celiakii. Przeciwciała przeciw transglutaminazie są bardzo czułym i swoistym markerem w chorobie trzewnej. Stosowane są jako testy przesiewowe w celiakii.

W latach 1966–2005 zostało zarejestrowanych 13 przypadków współwystępowania celiakii i TRU, a w 2007 r. opisano kolejny przypadek diagnozy celiakii u kobiety chorej na TRU [8–11].

Podobna patogenezą celiakii i TRU sugeruje związek obu jednostek chorobowych [12, 13]. Dotychczas nie opisano podobnych związków celiakii z innymi chorobami autoimmunologicznymi. Gastroskopia wykonana u chorych na TRU z obecnymi w surowicy przeciwciałami przeciw gliadynie nigdy nie potwierdziła jednak zmian histopatologicznych charakterystycznych dla celiakii. Istnieją jednak przesłanki, że współwystępowanie celiakii i TRU może być uwarunkowane populacyjnie.

Cele pracy to:

- ocena przydatności oznaczania poszczególnych przeciwciał w diagnostyce celiakii w przebiegu TRU,
- ustalenie częstości współwystępowania celiakii i TRU,
- porównanie swoistości przeciwciał przeciw gliadynie i przeciw GAF w celiakii.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 45 osób, w tym 43 kobiety i 2 mężczyzn chorujących na TRU, spełniających kryteria klasyfikacyjne choroby wg *American College of Rheumatology* (ACR) z 1997 r. Średni wiek chorych wynosił 39,1 roku, a średni czas trwania choroby 6,6 roku. Wszyscy chorzy zostali poinformowani o założeniach badania i jego przebiegu i wyrazili świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu (tab. I).

Kryteria wykluczenia z badania stanowiły:

- wiek poniżej 18. roku życia,
- ostra infekcja w trakcie badania lub w ciągu 4 tyg. przed badaniem,
- inna niż TRU przewlekła choroba zapalna,
- towarzysząca choroba nowotworowa,
- zapalenie wątroby lub inne choroby wątroby,
- ciąża.

Każdy chory został poddany szczegółowej ocenie klinicznej, która obejmowała badanie podmiotowe i przedmiotowe, rutynowy pomiar ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej po 5-minutowym odpoczynku oraz ocenę aktywności choroby wg skali SLEDAI.

Badania laboratoryjne wykonano w Zakładzie Reumatologii i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. U każdego chorego wykonano następujące oznaczenia laboratoryjne:

- przeciwciała przeciw gliadynie w klasie IgA i IgG (ELISA, Orgentec),
- przeciwciała przeciw GAF w klasie IgA i IgG (ELISA, Euroimmun),
- przeciwciała przeciw transglutaminazie w klasie IgA i IgG (ELISA, Euroimmun),
- przeciwciała ANA i panel przeciwciał ENA (LINEBLOT, Euroimmun).

Wyniki

Częstość występowania oznaczanych przeciwciał w badanej grupie chorych na TRU przedstawiono w tabeli II.

Nie stwierdzono korelacji między obecnością badanych przeciwciał a zajęciem przewodu pokarmowego. Żaden chory nie zgłaszał dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.

Nie stwierdzono również korelacji między obecnością przeciwciał anty-dsDNA a obecnością przeciwciał występujących w celiakii.

Omówienie

W ostatnich latach w kilku pracach opisano współwystępowanie TRU i choroby trzewnej. Dlatego też autorzy niniejszej pracy zdecydowali się ocenić obecność przeciwciał markerowych dla celiakii u chorych na TRU. Żaden pacjent z grupy badanej nie zgłaszał dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i nie miał ani klinicznych, ani laboratoryjnych wykładników zaburzeń wchłaniania. Mimo wszystko aż u 31% badanych chorych stwierdzono przeciwciała przeciw gliadynie w klasie IgA lub IgG. Wiadomo natomiast, że są to najmniej specyficzne przeciwciała dla celiakii wśród dostępnych do badania przeciwciał w diagnostyce tej choroby. Obecność tych przeciwciał u tak dużego odsetka chorych na TRU może świadczyć o zwiększonej skłonności do autoimmunizacji u badanych pacjentów z toczniem. Przeciwciała przeciw transglutaminazie i przeciw GAF charakteryzują się dużo wyższą swoistością niż przeciwciała przeciw gliadynie.

Ostateczną diagnozę celiakii u osób z obecnymi w surowicy przeciwciałami charakterystycznymi dla choroby trzewnej można postawić na podstawie wyniku histopatologicznego jelita cienkiego [14–17]. Dlatego w dalszym etapie badania konieczne będzie wykonanie badania gastroscopowego u chorych na TRU z dodatnimi wynikami oznaczanych przez autorów przeciwciał [18–20]. Pozwoli to ostatecznie potwierdzić bądź wykluczyć celiakię u badanych pacjentów.

Wnioski

1. Podwyższony poziom przeciwciał antygliadynowych u chorych na TRU jest najprawdopodobniej związany ze skłonnością do autoimmunizacji u tych chorych.

Tabela II. Częstość występowania oznaczanych przeciwciał u badanych chorych

Table II. Occurrence of the marked antibodies in the examined group

Przeciwciała	Liczba chorych	Odsetek chorych (%)
anty-gliadyna	14	31,1
anty-transglutaminaza	1	2,22
anty-GAF	3	6,66

2. Pozytywne wyniki anty-TG powinny być potwierdzone przez anty-GAF (3X).
3. W celu optymalnej diagnostyki przeciwciała anty-TG IgA i anty-GAF IgG powinny być badane jednocześnie.
4. Przeciwciała przeciw transglutaminazie są najbardziej swoiste w diagnostyce celiakii, wymagana jest jednak dalsza weryfikacja wyników badaniem histopatologicznym.

Piśmiennictwo

1. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 223-243.
2. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1714-1724.
3. Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring. *Mol Diagn Ther* 2008; 12: 289-298;
4. Villalta D, Alessio MG, Tampona M, et al. Testing for IgG class antibodies in celiac disease patients with selective IgA deficiency. A comparison of the diagnostic accuracy of IgG anti-tissue transglutaminase, 1 IgG anti-gliadin and 1 IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays. *Clin Chim Acta* 2007; 382: 95-99.
5. Reeves GE, Squance ML, Duggan AE, et al. Diagnostic accuracy of coeliac serological tests: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 493-501.
6. Tonutti E, Visentini D, Picierno A, et al. Diagnostic efficacy of the ELISA test for the detection of deamidated anti-gliadin peptide antibodies in the diagnosis and monitoring of celiac disease. *J Clin Lab Anal* 2009; 23: 165-171.
7. Mothes T. Deamidated gliadin peptides as targets for celiac disease-specific antibodies. *Adv Clin Chem* 2007; 44: 35-63.
8. Mirza N, Bonilla E, Phillips PE. Celiac disease in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report and review of literature. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 827-828.
9. Hrycek A, Siekiera U. Coeliac disease in systemic lupus erythematosus: a case report. *Rheumatol Int* 2008; 28: 1179-1180.
10. Zitouni M, Daoud W, Kallel M, et al. Systemic lupus erythematosus with celiac disease: a report of five cases. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 344-346.

11. Freeman HJ. Adult celiac disease followed by onset of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 252-255.
12. Rustgi AK, Peppercorn MA. Gluten-sensitive enteropathy and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1583-1584.
13. Komatireddy GR, Marshall JB, Aqel R, et al. Association of systemic lupus erythematosus and gluten enteropathy. *South Med J* 1995; 88: 673-676.
14. Sweis R, Pee L, Smith-Laing G. Discrepancies between histology and serology for the diagnosis of coeliac disease in a district general hospital: is this an unrecognised problem in other hospitals? *Clin Med* 2009; 9: 346-348.
15. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, et al. What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 314-320.
16. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, et al. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. *BMJ* 2007; 334: 729.
17. Olds G, McLoughlin R, O'Morian C, SivakMV Jr. Celiac disease for the endoscopist. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 407-415.
18. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006; 55: 1037-1046.
19. Green PH, Murray JA. Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 992-925.
20. Brocchi E, Bonora M, Epifanio G, et al. Routine duodenal biopsies: is it time to change our minds? *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 331-332.