

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ****Κοιλιοκάκη**Φώτος Ν,<sup>1</sup> Μπροκαλάκη Η<sup>2</sup>

1. Π.Ε., Μ.Sc., Ph.D Νοσηλεύτης

2. Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η κοιλιοκάκη είναι νόσος που προσβάλλει το λεπτό έντερο μέσω μίας αυξημένης ανοσολογικής απόκρισης στη γλουτένη του σίτου, της σίκαλης και του κριθαριού σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Ο επιπολασμός της νόσου ποικίλει στις διάφορες περιοχές του πλανήτη και υπολογίζεται μεταξύ 0,2% και 2,2 %. Η κλινική εικόνα της κοιλιοκάκης περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων: διάρροια, στεατόρροια, μετεωρισμό, κοιλιακό άλγος και απώλεια βάρους. Υπάρχει και η ασυμπτωματική μορφή της νόσου, με μαλακές ή φυσιολογικές κενώσεις, αίσθημα αδυναμίας, ατονία και μικρή απώλεια βάρους. Στην παιδική ηλικία η κοιλιοκάκη εμφανίζεται συνήθως μεταξύ του πρώτου και του τρίτου έτους της ηλικίας και συνοδεύεται από διάρροια, μετεωρισμό και υστέρηση στην αύξηση του σωματικού βάρους. Άλλα συμπτώματα της κοιλιοκάκης είναι η αναιμία, βλάβες στα οστά, αιμορραγικές εκδηλώσεις και περιφερική νευροπάθεια. Η διάγνωση της νόσου επιτυγχάνεται με την ιστολογική εξέταση ιστοτεμαχιδίων που λαμβάνονται από το δωδεκαδάκτυλο κατά τη διάρκεια ενδοσκόπησης και την ανίχνευση στο αίμα ορολογικών δεικτών της νόσου (αντι-GL-IgG, αντι-GL-IgA, EMA-IgA και αντι-tTg-IgA). Η νόσος της κοιλιοκάκης αντιμετωπίζεται μόνο με την εφόρου ζωής τήρηση δίαιτας ελεύθερης γλουτένης. Σε πολλές περιπτώσεις απαιτείται η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής. Συνήθως, χορηγούνται σίδηρος, φυλλικό οξύ, ασβέστιο, βιταμίνη Κ και βιταμίνη Β<sub>12</sub>. Η κοιλιοκάκη έχει καλή έως άριστη πρόγνωση, εφόσον διαγνωστεί έγκαιρα και ο ασθενής ακολουθήσει διαβίου δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.

**Λέξεις κλειδιά:** κοιλιοκάκη, λεπτό έντερο, δυσασπορρόφηση

**ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ**

Φώτος Νικόλαος,  
Σωκράτους 100, 124 62,  
Δάσος Χαϊδαρίου,  
τηλ. : 6948826281  
e-mail: nikolaos\_fotos@yahoo.gr

**REVIEW****Celiac Disease**

Fotos Nikolaos V<sup>1</sup>, Brokalaki Hero <sup>2</sup>

1. RN, MSc, Ph.D.

2. Assistant professor, Faculty of Nursing, University of Athens. Faculty of Nursing, University of Athens. Faculty of Nursing, University of Athens

**ABSTRACT**

Celiac disease is a small intestine disease caused by the immunological response to gluten, a component of wheat, rye and barley. The worldwide prevalence of celiac disease ranges between 0.2% and 2.2 %. The clinical features of celiac disease includes diarrhea, steatorrhea, flatulence, abdominal pain and weight loss. The asymptomatic type of celiac disease is characterized by soft or normally shaped stool, weakness, lassitude and moderate weight loss. In children, celiac disease usually arises between the first and the third year of age, with diarrhea, flatulence and low weight. The malabsorption in small intestine causes many extaintestinal manifestations, such us anemia, bone abnormalities, hemorrhage and neuropathy. Celiac disease is diagnosed by histological examination of tissue samples taken by duodenum due gastroscopy and by the detection of certain antibodies in blood (anti-GL-IgG, anti-GL-IgA, EMA-IgA και anti-tTg-IgA). The only therapeutic approach to celiac disease is a gluten-free diet and, if it is necessary, the administration of iron, folic acid, calcium and vitamins (K, B<sub>12</sub>). The prognosis of celiac disease is excellent, if there is an early diagnosis and the patient keeps for life a gluten free diet.

**Key words:** celiac disease, small intestine, malabsorption.

**CORRESPONDING AUTHOR**

Nikolaos V. Fotos,  
100 Socratous Str, 124 62,  
Dasos Chaidariou,  
Tel: 6948826281,  
e-mail: nikolaos\_fotos@yahoo.gr

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

**Ω**ς κοιλιοκάκη ορίζεται η νόσος που προσβάλλει το εγγύς λεπτό έντερο μέσω αυξημένης ανοσολογικής απόκρισης στη γλουτένη του σιταριού, της σίκαλης και του κριθαριού σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.<sup>1</sup> Η γλουτένη, ο τοξικός παράγοντας στη νόσο της κοιλιοκάκης, είναι το αδιάλυτο στο νερό πρωτεϊνικό κλάσμα του σπόρου του σίτου, της σίκαλης και του κριθαριού. Η γλουτένη συνίσταται κυρίως από γλουταμίνες και προλαμίνες. Οι τελευταίες είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση της νόσου. Οι προλαμίνες του σίτου ονομάζονται γλιαδίνες (gliadins), της σίκαλης σεκαλίνες (secalins) και του κριθαριού χορδεΐνες (hordeins).<sup>2-4</sup>

Η κοιλιοκάκη πρωτοαναφέρθηκε το δεύτερο αιώνα μ.Χ., από τον Αρεταίο τον Καππαδόκη, ο οποίος περιέγραψε τη νόσο ως χρόνια διαταραχή της πέψης της τροφής σε ενήλικα άτομα. Το 1888, ο Samuel Gee στο σύγγραμά του "On the coeliac Affection" περιέγραψε τη νόσο της κοιλιοκάκης στην παιδική ηλικία. Μετά το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο,

η ευρεία κατανάλωση προϊόντων από σιτάρι και σίκαλη οδήγησε σε αύξηση του επιπολασμού της κοιλιοκάκης στον παιδικό πληθυσμό. Στη δεκαετία του '50 ανακαλύφθηκε ότι η γλουτένη, το κύριο συστατικό των δημητριακών, αποτελεί τον τοξικό παράγοντα που ευθύνεται για την εμφάνιση της νόσου. Ο Paulley το 1954 περιέγραψε τις χαρακτηριστικές για τη νόσο βλάβες στον εντερικό βλεννογόνο. Στα τέλη της δεκαετίας του '50 έγινε αντιληπτό πως η νόσος έχει τα ίδια κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά σε παιδιά και σε ενήλικες. Στη δεκαετία του '70 διάφορες ερευνητικές ομάδες εντόπισαν συγκεκριμένα γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο, στην περιοχή του γονιδιώματος που κωδικοποιεί πρωτεΐνες του Μείζονος Συστήματος Ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex-MHC), οπότε έγινε αντιληπτό πως η κοιλιοκάκη είναι μία νόσος γενετικά καθορισμένη και εκλυόμενη από την κατανάλωση προϊόντων που περιέχουν γλουτένη.<sup>5</sup>

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Η αναφερόμενη επίπτωση και ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης έχουν αυξηθεί θεαματικά μετά τη δεκαετία του '60 στις Η.Π.Α. και στην Ευρώπη. Αυτό οφείλεται κυρίως στην ευρεία χρήση της βιοψίας του λεπτού εντέρου, μέσω της οποίας ανευρίσκονται χαρακτηριστικές ιστολογικές αλλοιώσεις, ακόμα και στην υποκλινική μορφή της, αλλά και στις επίσης ευρέως χρησιμοποιούμενες νέες τεχνικές ορολογικής διάγνωσης της νόσου.<sup>5</sup> Στην Ευρώπη, στη δεκαετία του '90, ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης υπολογιζόταν περίπου στο 1 άτομο/122-300 άτομα του γενικού πληθυσμού (0,33-0,81%),<sup>6-10</sup> Νεώτερες μελέτες καταδεικνύουν μεγαλύτερο επιπολασμό της κοιλιοκάκης σε συγκεκριμένες χώρες της Ευρώπης, όπως στη Ρουμανία (2,22%),<sup>11</sup> στη Φινλανδία (1 στα 99 παιδιά ηλικίας από 9 έως 16 ετών πάσχουν)<sup>12</sup> και στην Αγγλία, όπου το 1% του γενικού πληθυσμού με ηλικία από 45-76 έτη πάσχει από την κλινική ή υποκλινική μορφή της νόσου.<sup>13</sup> Στις Η.Π.Α. ο επιπολασμός σε υγιείς αιμοδότες εκτιμάται στο 1/250 (0,4%),<sup>14</sup> ενώ μία πιο πρόσφατη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη στις Η.Π.Α. αναφέρει επιπολασμό 0,75%.<sup>15</sup>

Σε περιοχές του πλανήτη, όπως η Νότια Αμερική, η Ασία, η Αυστραλία και η Αφρική, ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης κυμαίνεται από 0,2% έως 1%, ενώ σε άλλες περιοχές

του πλανήτη δεν έχει υπολογιστεί με ακρίβεια.<sup>16</sup> Μία πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη στο Ιράν, δείχνει πως ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε υγιείς αιμοδότες αυτής της χώρας πλησιάζει το 1%.<sup>17</sup>

**ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Η κοιλιοκάκη θεωρείται σήμερα νόσος γενετικά προκαθορισμένη και εκλυόμενη από την κατανάλωση προϊόντων που περιέχουν γλουτένη. Φαίνεται πως σχετίζεται με γονίδια του Μείζονος Συστήματος Ιστοσυμβατότητας. Έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένα γονίδια που ανευρίσκονται στην πλειοψηφία των ατόμων που πάσχουν από την κλινική ή υποκλινική μορφή της νόσου. Το γονίδιο HLA-DQ2 ανευρίσκεται στο 98% των ατόμων που πάσχουν από κοιλιοκάκη στις χώρες της Βορείου Ευρώπης και στο 92% των ατόμων στη Νότιο Ευρώπη.<sup>18</sup> Το ίδιο γονίδιο, όμως, ανευρίσκεται και στο 30% περίπου του γενικού πληθυσμού. Φαίνεται, πως στην παθογένεση της κοιλιοκάκης συμμετέχουν και μη HLA γονίδια, καθώς προσφάτως ανευρέθη συσχέτιση της κοιλιοκάκης με γονίδια στα χρωμοσώματα 5 και 15.<sup>19-21</sup>

Σύμφωνα με νεώτερα δεδομένα, ο μηχανισμός της ιστικής καταστροφής στον εντερικό βλεννογόνο των ασθενών με

κοιλιοκάκη περιλαμβάνει την τοξική δράση της γλιαδίνης και των άλλων προλαμινών των δημητριακών, την παρουσία γενετικής προδιάθεσης και την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων.<sup>22</sup> Συγκεκριμένα, η γλιαδίνη ή κάποια άλλη προλαμίνη εισχωρεί στον εντερικό βλεννογόνο. Σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα (HLA-DQ2) η γλιαδίνη ή η ένωση γλιαδίνης και ιστικής τρανσγλουταμινάσης (tTg) παρουσιάζεται στα B λεμφοκύτταρα και στα μακροφάγα. Η tTg είναι ένα ενδοκυττάριο ένζυμο το οποίο απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο σε περιπτώσεις ιστικής καταστροφής. Η παρουσία γλιαδίνης ενεργοποιεί την tTg, η οποία προάγει τη δημιουργία ισχυρών δεσμών ανάμεσα σε μόρια γλιαδίνης, μεταξύ μορίων γλιαδίνης και άλλων πρωτεϊνικών μορίων, ενώ δημιουργούνται και σύμπλοκα μόρια αποτελούμενα από tTg και γλιαδίνη.<sup>23</sup> Τα B λεμφοκύτταρα παράγουν αυτοαντισώματα έναντι της tTg και παρουσιάζουν τη γλιαδίνη, μέσω της πρωτεΐνης HLA-DQ2 στα CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T λεμφοκύτταρα.<sup>24</sup> Τα CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται και παράγουν Th1 κυτοκίνες, όπως είναι η IFN-γ και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α). Η IFN-γ, μόνη ή σε συνδυασμό με άλλους μεσολαβητές, μπορεί άμεσα να προκαλέσει βλάβη των εντεροκυττάρων ή έμμεσα να διεγείρει τη διαφοροποίησή τους (υπερπλασία κρυπτών) και να μεταβάλει την

ωρίμανσή τους.<sup>25-27</sup> Ο TNF-α ενεργοποιεί τους εντερικούς ινοβλάστες, οι οποίοι εκκρίνουν μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), που οδηγούν στην αποδομή του συνδετικού ιστού και του εντερικού βλεννογόνου.<sup>28</sup>

### **ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ**

Η κλινική εικόνα της κοιλιοκάκης περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων, ιδιαίτερα στους ενήλικες. Συνήθως, η νόσος εκδηλώνεται με την εμφάνιση διάρροιας και στεατόρροιας, που χαρακτηρίζονται από ογκώδη, δύσοσμα και επιπλέοντα στο νερό κόπρανα (παρουσία αερίων και λίπους). Η διάρροια συνοδεύεται από μετεωρισμό, βορβορυγμούς, και κοιλιακές κράμπες, ενώ σπανίως υπάρχει και κοιλιακό άλγος. Σε σύντομο χρονικό διάστημα από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων της νόσου, επέρχεται σημαντική απώλεια βάρους. Υπάρχουν, όμως, ορισμένες περιπτώσεις στις οποίες η κοιλιοκάκη δε συνοδεύεται από θορυβώδη συμπτώματα (ασυμπτωματική μορφή της νόσου). Σε αυτές τις περιπτώσεις οι κενώσεις είναι μαλακές ή ακόμα και φυσιολογικές, ενώ κυριαρχούν το αίσθημα αδυναμίας, η ατονία και η μικρή απώλεια βάρους. Όμως, ακόμα και η ασυμπτωματική μορφή της νόσου μπορεί να εξελιχθεί στην ενεργό μορφή μετά από μεταβολικό stress ή χειρουργική επέμβαση στο ανώτερο πεπτικό σύστημα.

Στην παιδική ηλικία η κοιλιοκάκη εμφανίζεται συνήθως μεταξύ του πρώτου και του τρίτου έτους της ηλικίας και συνοδεύεται από διάρροια, μετεωρισμό και υστέρηση στην αύξηση του σωματικού βάρους. Μακροχρονίως, ένα παιδί έχει μικρότερο ύψος από το φυσιολογικό για την ηλικία του, ενώ σε ακτινογραφίες των οστών είναι εμφανής η έλλειψη ασβεστίου. Συνήθως, τα συμπτώματα μειώνονται σε έκταση και συχνότητα κατά την εφηβική ηλικία, για να επανεμφανιστούν σε πολλές περιπτώσεις μετά την ενηλικίωση του πάσχοντος. Η κοιλιοκάκη μπορεί επίσης να πρωτοεμφανιστεί μετά το τριακοστό έτος της ηλικίας, αν και πολλοί επιστήμονες πιστεύουν πως σε αυτά τα άτομα υπάρχουν ήπιες εκδηλώσεις της νόσου κατά την παιδική ηλικία.<sup>5</sup>

Άλλα συμπτώματα της κοιλιοκάκης, που οφείλονται στη δυσαπορρόφηση, αποτελούν τις εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου. Όσο μεγαλύτερες είναι οι βλάβες στο επιθήλιο του λεπτού εντέρου, τόσο πιο έντονη είναι η δυσαπορρόφηση και τα συμπτώματα που αυτή προκαλεί. Άτομα με μικρής έκτασης βλάβες (δωδεκαδάκτυλο, κεντρικό τμήμα της νήστιδας) εμφανίζουν αναιμία ως αποτέλεσμα της δυσαπορρόφησης σιδήρου και φυλλικού οξέος ή βλάβες στα οστά ως συνέπεια της δυσαπορρόφησης ασβεστίου και βιταμίνης D. Σε ασθενείς με εκτεταμένες βλάβες του λεπτού εντέρου, η

δυσαπορρόφηση είναι πολύ μεγαλύτερη και μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλοβλαστική αναιμία ως απόρροια ελλιπούς απορρόφησης της βιταμίνης B<sub>12</sub><sup>29, 30</sup> και σε αιμορραγικές εκδηλώσεις (επίσταξη, αιματουρία, αιμορραγία από τον γαστρεντερικό σωλήνα) ως αποτέλεσμα δυσαπορρόφησης της λιποδιαλυτής βιταμίνης K. Επίσης, δεν είναι σπάνια η εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας, η οποία εκδηλώνεται με παραισθησίες και αισθητικές ανωμαλίες, μυϊκής αδυναμίας λόγω απώλειας ηλεκτρολυτών με τα κόπρανα, νυκτερινής τύφλωσης επί σημαντικής έλλειψης βιταμίνης A, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζονται ψυχιατρικές εκδηλώσεις, όπως απότομες εναλλαγές της διάθεσης, κατάθλιψη και ευερεθιστότητα.<sup>5</sup>

Η ήπια και η ασυμπτωματική μορφή της κοιλιοκάκης συνοδεύεται από συγκεκριμένα σημεία, ενώ η βαριά μορφή εκδηλώνεται με την εμφάνιση μη ειδικών σημείων. Σε αυτά ανήκουν τα ακόλουθα:<sup>5</sup>

Χαμηλό βάρος.

- Κοιλιακή χώρα με έντονο τυμπανισμό κατά την επίκρουση.
- Παρουσία οιδήματος στα κάτω άκρα ή στην κοιλιακή χώρα (ασκίτης), ως αποτέλεσμα υποπρωτεϊναιμίας.
- Εμφάνιση εκχυμώσεων στο δέρμα, οφειλόμενων στη δυσαπορρόφηση της βιταμίνης K.

- Ωχρότητα δέρματος, οφειλόμενη σε αναιμία.
- Μειωμένη αίσθηση αφής και ελάτωση των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών, ως αποτέλεσμα της περιφερικής νευροπάθειας.
- Θετικά σημεία Chvostek ή Trousseau, επί σοβαρής υπασβεστιαμίας.

### **ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Ένα άτομο για να χαρακτηριστεί ότι πάσχει από κοιλιοκάκη πρέπει να πληρούνται τα ακόλουθα κριτήρια: <sup>31</sup>

- α) να υπάρχει χαρακτηριστική, αλλά όχι ειδική, αλλοίωση του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου,
- β) να υπάρχει δυσαπορρόφηση συστατικών της τροφής από το πάσχον τμήμα του εντέρου και
- γ) να υπάρχει άμεση βελτίωση της κλινικής εικόνας μετά από συμμόρφωση σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.

Η διάγνωση της κοιλιοκάκης επιτυγχάνεται με την ιστολογική εξέταση ιστοτεμαχιδίων που λαμβάνονται από το δωδεκαδάκτυλο κατά τη διάρκεια ενδοσκόπησης του ανωτέρου πεπτικού σωλήνα. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι η ατροφία των λαχνών του επιθηλίου, η κυτταρική υπερπλασία των κρυπτών και ο αυξημένος αριθμός ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων. Η βράχυνση των λαχνών προκαλεί μείωση της απορροφητικής επιφάνειας του

εντερικού βλεννογόνου, με αποτέλεσμα δυσαπορρόφηση και διάρροια. <sup>1</sup> Η ενδοσκόπηση, όμως, είναι μία επεμβατική τεχνική, στην οποία πολλοί ασθενείς αντιδρούν αρνητικά.

Η ανάγκη για την εξεύρεση μίας μη επεμβατικής τεχνικής διάγνωσης της κοιλιοκάκης, η οποία θα παρέχει τη δυνατότητα για μαζικό έλεγχο πληθυσμιακών ομάδων, οδήγησε τους ερευνητές στην αναζήτηση δεικτών της νόσου στον ορό των ασθενών. Ένας τέτοιος δείκτης είναι τα IgG και IgA αντιγλιαδινικά αντισώματα (αντι-GL-IgG, αντι-GL-IgA). Τα αντισώματα αυτά ανευρίσκονται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με κοιλιοκάκη, αλλά ως διαγνωστική μέθοδος έχουν σχετικά χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα, καθώς ανευρίσκονται και σε άλλες νόσους, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η σαρκοείδωση και η νόσος Crohn. <sup>32, 33</sup>

Ένας άλλος ορολογικός δείκτης της κοιλιοκάκης είναι το IgA αντίσωμα έναντι του ενδομυσίου (EMA-IgA). Η ανίχνευση του EMA-IgA έχει ευαισθησία και ειδικότητα που προσεγγίζουν το 90%. Υπάρχουν, όμως, περιπτώσεις ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, ως απόρροια της IgA-ανοσοανεπάρκειας, η οποία είναι συχνή σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Η συνδυασμένη ανίχνευση των αντι-GL-IgG, αντι-GL-IgA και του EMA-IgA επιτυγχάνει μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία, γιατί με την

ανίχνευση του αντι-GL-IgG παρακάμπτεται η IgA-ανοσοανεπάρκεια.<sup>31</sup>

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται σε ερευνητικό επίπεδο μία νέα ορολογική δοκιμασία για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης. Πρόκειται για την ανίχνευση του IgA αυτοαντισώματος έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (αντι-tTg-IgA). Όπως έχει ήδη αναφερθεί η tTg είναι ένα ενδοκυττάριο ένζυμο το οποίο απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο σε περιπτώσεις ιστικής καταστροφής. Σε ασθενείς με κοιλιοκάκη παράγονται αντισώματα έναντι της tTg.<sup>34</sup> Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες για τη διαγνωστική αξία της ανίχνευσης των αντι-tTg-IgA στη νόσο της κοιλιοκάκης. Τα αποτελέσματα είναι ακόμη ασαφή και απαιτούνται περισσότερες μελέτες, πολλές από τις οποίες είναι σε εξέλιξη, για την καθιέρωση ή μη των αντι-tTg-IgA ως ορολογικού διαγνωστικού δείκτη της κοιλιοκάκης.<sup>35-40</sup>

### ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Εκτός από την κοιλιοκάκη και άλλες νόσοι συνοδεύονται από δυσασπορρόφηση. Η χρόνια παγκρεατίτιδα και η δυσασπορρόφηση που προκαλεί διαφέρει από την κοιλιοκάκη στη συχνή παρουσία κοιλιακού άλγους, στην ακτινολογική εικόνα αποτιτάνωσης του παγκρέατος και στην φυσιολογική αρχιτεκτονική του

βλεννογόνου του λεπτού εντέρου.<sup>5</sup> Η κλινική εικόνα του τροπικού sprue μοιάζει με την κοιλιοκάκη, αλλά συνοδεύεται από ιστορικό επίσκεψης ή διαμονής σε χώρες στις οποίες ενδημεί το τροπικό sprue.

Επίσης, σε άλλες νόσους υπάρχει εικόνα ιστολογικών αλλοιώσεων του επιθηλίου του λεπτού εντέρου παρόμοια με αυτή της κοιλιοκάκης. Πρόκειται, συνήθως για περιπτώσεις διάχυτου λεμφώματος του λεπτού εντέρου, γαστρινώματος και ηωσινόφιλης γαστρεντερίτιδας.<sup>41</sup>

Η δυσανεξία στις πρωτεΐνες του γάλακτος προκαλεί παρόμοια ιστολογική εικόνα στο λεπτό έντερο. Η διαφορική διάγνωση είναι δύσκολη, καθώς πολλά παιδιά με κοιλιοκάκη παρουσιάζουν και δυσανεξία στο γάλα. Όμως, η δίαιτα ελεύθερη γάλακτος σε άτομα με δυσανεξία στο γάλα, προκαλεί ύφεση των συμπτωμάτων και βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του εντέρου.<sup>42</sup>

Τέλος, η παρουσία στο έντερο του πρωτόζωου *Giardia lamblia* προκαλεί φαινόμενα δυσασπορρόφησης και αλλαγές στο επιθήλιο της νήστιδας παρόμοιες με της κοιλιοκάκης. Η εξόντωση του παρασίτου συνοδεύεται από βελτίωση της κλινικής εικόνας και από ομαλοποίηση της αρχιτεκτονικής του εντερικού επιθηλίου.<sup>43</sup>

### ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η κοιλιοκάκη είναι μία νόσος που χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα



κλινικών εκδηλώσεων. Υπάρχει η ασυμπτωματική μορφή της νόσου, η μέσης βαρύτητας νόσος με μικρό αριθμό διαρροϊκών κενώσεων και απώλεια βάρους και η πιο σοβαρή μορφή της κοιλιοκάκης με μεγάλο αριθμό κενώσεων, σημαντική απώλεια βάρους και έλλειψη βιταμινών και σιδήρου που προκαλεί σοβαρές εκδηλώσεις (αναιμία, αιμορραγίες, κ.ά). Η κλινική εικόνα περιπλέκεται περισσότερο από την ύπαρξη ορισμένων επιπλοκών της νόσου, με κυριότερες την εμφάνιση κακοήθων νεοπλασμάτων του πεπτικού συστήματος (λέμφωμα του λεπτού εντέρου, όγκοι στον οισοφάγο, φάρυγγα και λεπτό έντερο), ελκωτική φλεγμονή της νήστιδας και του ειλεού, και την περιφερική νευροπάθεια.<sup>44,45</sup> Τα άτομα που πάσχουν από κοιλιοκάκη έχουν διπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν κάποια κακοήθη νεοπλασματική νόσο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ η επίπτωση νεοπλασιών του πεπτικού συστήματος είναι πολλαπλώς συχνότερη.<sup>46,47</sup>

Το λέμφωμα του λεπτού εντέρου αποτελεί το συχνότερα απαντώμενο κακόηθες νεόπλασμα σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Υπολογίζεται πως περίπου το 50% των κακοήθων νεοπλασμάτων σε αυτούς τους ασθενείς αφορά περιπτώσεις λεμφώματος του λεπτού εντέρου, ενώ υψηλή είναι και η συχνότητα εμφάνισης άλλων κακοήθων νεοπλασιών στο φάρυγγα, στον οισοφάγο

και στο λεπτό έντερο. Η επιδείνωση της κλινικής εικόνας, ακόμα και σε άτομα που ακολουθούν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, και η παρουσία έντονου κοιλιακού άλγους και απώλειας αίματος από το έντερο θέτουν την υποψία ύπαρξης λεμφώματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις τα συμπτώματα είναι περισσότερο θορυβώδη και αποτελούν αποτέλεσμα εντερικής απόφραξης ή διάτρησης του εντέρου.<sup>44,48</sup>

Η εμφάνιση ελκών σε νήστιδα και ειλεό αποτελεί μία πολύ σοβαρή επιπλοκή της κοιλιοκάκης, με υψηλή θνητότητα. Πρόκειται για την εμφάνιση ελκών στο λεπτό έντερο, καθώς και στενώσεων του αυλού του λεπτού εντέρου, ως απόρροια της επούλωσης ορισμένων ελκωτικών βλαβών. Η κλινική εικόνα είναι θορωβώδης και περιλαμβάνει την εμφάνιση αιμορραγίας, τη διάταση του κοιλιακού τοιχώματος, το έντονο κοιλιακό άλγος και τα συμπτώματα περιτονίτιδας σε περίπτωση διάτρησης του λεπτού εντέρου. Μόνη θεραπεία είναι η χειρουργική αφαίρεση τού πάσχοντος τμήματος του εντέρου.<sup>49</sup>

Περιφερική νευροπάθεια εμφανίζεται στο 5% περίπου των ατόμων που πάσχουν από κοιλιοκάκη. Συχνότερες εκδηλώσεις της περιφερικής νευροπάθειας είναι οι παραισθησίες, οι αιμωδίες, ο πόνος και το αίσθημα αδυναμίας στα κάτω άκρα, ενώ συχνά παρατηρείται ελάττωση των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών.<sup>50,51</sup>

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η νόσος της κοιλιοκάκης αντιμετωπίζεται μόνο με τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Αυτή η δίαιτα πρέπει να είναι αυστηρή και να τηρείται από τον πάσχοντα εφόρου ζωής. Η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης αποκλείει όλες εκείνες τις τροφές που περιέχουν γλουτένη, η οποία αποτελεί κύριο συστατικό του σίτου, της σίκαλης και του κριθαριού. Απαιτείται μεγάλη προσοχή από μέρους του ασθενούς στην επιλογή της τροφής του, καθώς πολλά τυποποιημένα τρόφιμα περιέχουν συστατικά που προάγουν την εμφάνιση της κοιλιοκάκης. Υπάρχουν καταστήματα που πωλούν προϊόντα ελεύθερα γλουτένης, όπως είναι ψωμί και άλλα αρτοσκευάσματα από ρύζι ή καλαμπόκι, τα οποία δεν επάγουν την κοιλιοκάκη. Επίσης, υπάρχουν διαθέσιμες, σε έντυπη και ηλεκτρονική μορφή, πολλές πληροφορίες για τροφές που δεν περιέχουν γλουτένη, ενώ στο εμπόριο κυκλοφορούν βιβλία με συνταγές μαγειρικής και ζαχαροπλαστικής ειδικά διαμορφωμένες για πάσχοντες από κοιλιοκάκη.<sup>52</sup>

Η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης προκαλεί βελτίωση της κλινικής εικόνας εντός λίγων εβδομάδων από την έναρξή της. Συνήθως, η κλινική εικόνα βελτιώνεται αισθητά πριν την αποκατάσταση των βλαβών στον εντερικό βλεννογόνο. Σε αρκετές, όμως, περιπτώσεις οι βλάβες του βλεννογόνου στο λεπτό έντερο δεν αποκαθίστανται πλήρως

για μήνες μετά την έναρξη της κατάλληλης δίαιτας.<sup>53</sup>

Σε πολλές περιπτώσεις απαιτείται η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής για την αντιμετώπιση των επιπτώσεων από τη δυσαπορρόφηση ιχνοστοιχείων, μετάλλων και βιταμινών. Συνήθως, χορηγούνται σίδηρος, φυλλικό οξύ, ασβέστιο, βιταμίνη Κ και βιταμίνη Β<sub>12</sub>.<sup>5</sup>

Επί εμφανίσεως επιπλοκών, όπως είναι οι κακοήθεις νεοπλασίες του εντέρου και η ελκωτική φλεγμονή της νήστιδας και του ειλεού, η αντιμετώπιση της νόσου γίνεται με χειρουργική επέμβαση.<sup>44, 48, 49</sup>

**ΠΡΟΓΝΩΣΗ**

Η νόσος της κοιλιοκάκης έχει πολύ καλή έως άριστη πρόγνωση, εφόσον διαγνωστεί έγκαιρα και ο ασθενής ακολουθήσει πιστά την δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Εάν δε διαγνωστεί έγκαιρα, προκαλούνται σοβαρές βλάβες στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου. Ορισμένες επιπλοκές της νόσου όπως η περιφερική νευροπάθεια και η ανάπτυξη όγκων στο ανώτερο πεπτικό σύστημα, δεν προλαμβάνονται παρά τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και την υποχώρηση των ιστολογικών αλλοιώσεων στο λεπτό έντερο<sup>5</sup>.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Godkin A, Jewell D. The pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 206-210.

2. Ciclitira PJ, Evans DJ, Fagg NL, Lennox ES, Dowling RH. Clinical testing of gliadin fractions in coeliac patients. *Clin Sci* 1984; 66: 357-364.
3. Howdle PD, Ciclitira PJ, Simpson FG, Losowsky MS. Are all gliadins toxic in coeliac disease? An in vitro study of  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  and  $\omega$  gliadins. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 41-47.
4. Howdle PD, Hanson DG, Trejdosiewicz LK, Ciclitira PJ, Smart CJ, Walker WA. Responses of antigen specific long-term T cells lines to wheat gliadin fractions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989; 89: 269-274.
5. Martin F Kagnoff. Celiac disease. In: Tadataka Yamada, David H Alpers, Chung Owyang, Don W Powell, Fred E Silverstein. Textbook of Gastroenterology. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia, JB Lippincot Company, 1995, vol. 2: 1643-1661.
6. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity "celiac sprue." *Gastroenterology* 1992; 102: 330-354.
7. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 392: 200-203.
8. Martin S, Ciclitira PJ, Feighery C, Janssen FW, Méndez E, Mothes T, et al. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 13: 7417-7447.
9. Rostami K, Mulder CJJ, Were JM, Van Breukelen FR, Kerckhaert J, Crusius JBA, et al. High prevalence of undiagnosed celiac disease in apparently healthy blood donors suggests a high prevalence of undiagnosed celiac disease in Dutch population. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 276-279.
10. Csizmadia CG, Mearin ML, Von Blomberg BM, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* 1999; 353: 813-814.
11. Dobru D, Pascu O, Tanta M, Gheorghe C, Goldis A, Balan G, et al. The prevalence of coeliac disease at endoscopy units in Romania: routine biopsies during gastroscopy are mandatory (a multicentre study). *Rom J Gastroenterol*. 2003; 12: 97-100.
12. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2517-2524.
13. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*. 2003; 52: 960-965.

14. Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J, Hammed A, Magazzu G, et al. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysial antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 494-498.
15. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. 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: 286-292.
16. Schapira M, Maisin JM, Ghilain JM, De Maeght S, Deltenre P, Henrion J. Epidemiology of coeliac disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 2003; 66: 234-236.
17. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 475-478.
18. Howell M, Austin R, Kelleher D, Nepom G, Kagnoff M. An HLA-D region restriction length polymorphism associated with coeliac disease. *J Exp Med* 1986; 164: 333-339.
19. Sollid L, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: Genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993; 105: 910-922.
20. Houlston R, Tomlinson I, Ford D, Seal S, Marossy AM, Ferguson A, et al. Linkage analysis of candidate regions for celiac disease genes. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1335-1339.
21. Greco L, Corazza G, Babron M, Clot F, Fulchignoni-Lataud MC, Percopo S, et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 669-675.
22. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-242.
23. Schuppan D, Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, et al. Identification of the autoantigen of coeliac disease. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 859: 121-126.
24. Sollid IM, Molberg O, McAdam S, Lundin KE. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase - guilt by association? *Gut* 1997; 41: 851-852.
25. MacDonald TT, Bajaj-Elliott M, Pender SL. T cells orchestrate intestinal mucosal shape and integrity. *Immunol Today* 1999; 20: 505-510.
26. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, Johansen FE, Fausa O, Sollid LM, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 551-563.
27. Breese EJ, Kumar P, Farthing MJ, MacDonald TT. Interleukin-2 and interferon-gamma producing cells in the

- lamina propria in coeliac disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2243.
28. Daum S, Bauer U, Foss HD, Schuppan D, Stein H, Riecken EO, et al. Increased expression of mRNA for matrix metalloproteinase-1 and 3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in intestinal biopsy specimens from patients with coeliac disease. *Gut* 1999; 44: 17-25.
29. Stalhberg MR, Savilahti E, Siimes MA. Iron deficiency in coeliac disease is mild and it is detected and corrected by gluten-free diet. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 190-193.
30. Depla AC, Bartelsman JF, Mulder CJ, Tytgat GN. Anemia monosymptomatic celiac disease. A report of 3 cases. *Hepatogastroenterology* 1990; 37: 90-91.
31. Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998; 115: 211-216.
32. Ciclitira PJ, Ellis HJ, Evans DJ. A solid-phase radioimmuno assay for measurement of circulation antibody titres to wheat, gliadin and its subfractions in patients with adult coeliac disease. *J Immunol Methods* 1983; 62: 231-239.
33. Levenson SD, Austin RK, Dietler MD, Kasarda DD, Kagnoff MF. Specificity of antigliadin antibody in coeliac disease. *Gastroenterology* 1985; 89: 1-5.
34. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
35. Lock RJ, Stevens S, Pitcher MCL, Unsworth DJ. Is immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibody a reliable serological marker of coeliac disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 467-470.
36. Unsworth DJ, Pitcher MCL, Stevens S, Lock RJ. Anti-tissue transglutaminase antibodies in coeliac disease are not a response to gut damage alone. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 471-473.
37. Sugai E, Selvaggio G, Vazquez H, Viola M, Mazure R, Pizarro B, et al. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: assessment of a commercial kit. *Am J Gastroenterol* 2000; 2318-2322.
38. Hansson T, Dahlbom I, Hall J, Holtz A, Elfman L, Dannaeus A, et al. Antibody reactivity against human and guinea pig tissue transglutaminase in children with celiac disease. *J Ped Gastroenterol Nutrition* 2000; 30: 379-384.
39. León F, Pena RR, Camarero C, Sánchez L, Eiras P, Del Amo A, et al. Limitation of anti-guinea pig liver transglutaminase IgA screening of celiac disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 586-587.
40. Wong RW, Wilson RJ, Steele RH, Radford-Smith G, Adelstein S. A comparison of 13 guinea pig and human anti-tissue

- transglutaminase antibody elisa kits. *J Clin Pathol* 2002; 55: 488-494.
41. Landzberg BR, Connor BA. Persistent diarrhea in the returning traveler: think beyond persistent infection. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40:112-114.
42. Augustin MT, Kokkonen J, Karttunen R, Karttunen TJ. Serum granzymes and CD30 are increased in children's milk protein sensitive enteropathy and celiac disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115:157-162.
43. Bilenko N, Levy A, Dagan R, Deckelbaum RJ, El-On Y, Fraser D. Does co-infection with *Giardia lamblia* modulate the clinical characteristics of enteric infections in young children? *Eur J Epidemiol.* 2004; 19: 877-883.
44. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology.* 2005; 128 (Suppl 1): S79-S86.
45. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology.* 2005; 128 (Suppl 1): S74-S78.
46. Holmes GKT, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease-effect of a gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333-338.
47. Rampertab SD, Fleischauer A, Neugut AI, Green PHR. Risk of duodenal adenoma in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 831-833.
48. Spencer JO, MacDonald TT, Diss TC, Walker-Smith JA, Ciclitira PJ, Isaacson PG. Changes in intraepithelial lymphocyte subpopulations in coeliac disease and enteropathy associated T cell lymphoma (malignant histiocytosis of the intestine). *Gut* 1989; 30: 339-346.
49. Mills PR, Brown IL, Watkinson G. Idiopathic chronic ulcerative enteritis. Report of five cases and review of the literature. *Q J Med* 1980; 49: 133-149.
50. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 1): S92-S97.
51. Vaknin A, Eliakim R, Ackerman Z, Steiner I. Neurological abnormalities associated with celiac disease. *J Neurol.* 2004; 251: 1393-1397.
52. Mothes T, Stern M. How gluten-free is gluten-free, and what does this mean to coeliac patients? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 461-463.
53. Hornell A. Effects of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81:1452-1453.