

KAZUISTIKA

Hepatálne postihnutie asociované s celiakiou

Liver involvement in celiac disease

Pavína Suchá, Daniela Kosorínová, Daniela Kapustová, Zuzana Havlíčková, Miloš Jeseňák

Klinika detí a dorastu,
Jesseniova lekárska fakulta
v Martine, Univerzita
Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica
Martin, Slovensko

SÚHRN

Suchá P, Kosorínová D, Kapustová D, Havlíčková Z, Jeseňák M. Hepatálne postihnutie asociované s celiakiou

Celiakia je autoimunitné ochorenie vznikajúce u jedincov s genetickou predispozíciou konzumujúcich lepok. Manifestácia celiakie je rôznorodá, môže sa prejavovať klasickým gastrointestinálnym fenotypom alebo extraintestinálnou manifestáciou. Celiakia môže byť sprevádzaná ochorením pečene rôznej etiológie, či už autoimunitným postihnutím pečene, celiakálnou hepatitídou, metabolickou dysfunkciou asociovanou so steatózou pečene, alebo steatohepatitídou. Hepatálne postihnutie je vo väčšine prípadov mierne a reverzibilné, ojedinele môže viesť k fibróze až cirhóze pečene a k hepatálnemu zlyhaniu.

V článku prezentujeme kazuistiku 18-ročnej pacientky s hepatopatiou nejasnej etiológie, neskôr diagnostikovanou ako metabolická dysfunkcia asociovaná so steatózou pečene pri prebiehajúcej celiakii. Po nastavení pacientky na prísnu bezlepkovú diétu došlo k normalizácii hepatálnych enzýmov a k sonografickej regresii steatózy. Cieľom našej práce bolo upozorniť na pomerne frekventnú manifestáciu celiakie, na ktorú sa často nemyslí, zdôrazniť nutnosť správnej diagnostiky a skriningových vyšetrení u pacientov s hepatálnym poškodením nejasnej etiológie a poukázať na fakt, že v určitých prípadoch sa dodržiavanie bezlepkovej diéty môže spolupodieľať na úprave hepatálneho poškodenia.

Kľúčové slová: celiakia, MASLD, hepatopatia, hepatálne postihnutie

SUMMARY

Suchá P, Kosorínová D, Kapustová D, Havlíčková Z, Jeseňák M. Liver involvement in celiac disease

Celiac disease is an autoimmune disorder occurring in individuals with a genetic predisposition who consume gluten. The manifestation of celiac disease is diverse, presenting either as a classic gastrointestinal phenotype or through extraintestinal manifestations. Celiac disease can be associated with liver diseases of various etiologies, including autoimmune liver diseases, celiac hepatitis, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, or metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. Hepatic involvement is usually mild and reversible, although in rare cases, it can progress to liver fibrosis, cirrhosis, and even liver failure. This article presents the case of an 18-year-old patient with hepatopathy of unclear etiology, later diagnosed with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in the context of ongoing celiac disease. After the patient was placed on a strict gluten-free diet, the hepatic enzymes had normalized and the hepatopathy had improved. The aim of our article was to highlight a relatively frequent manifestation of celiac disease, emphasize the necessity for accurate diagnosis and screening in patients with unexplained liver damage, and to point out the fact that in certain cases, adherence to a gluten-free diet may contribute to the improvement of liver damage.

Key words: celiac disease, MASLD, hepatopathy, liver involvement

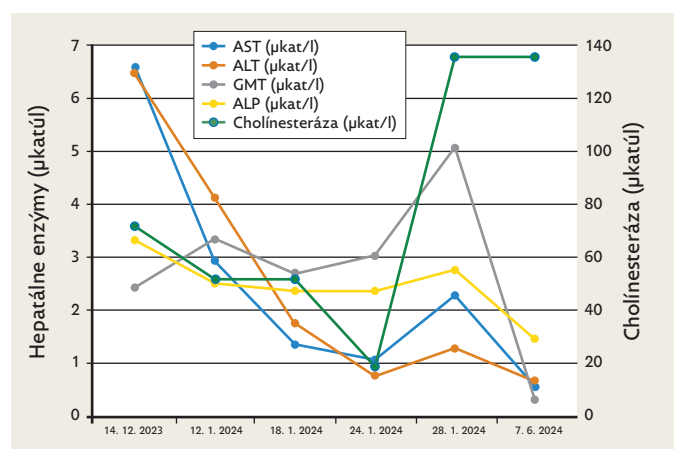
Korešpondujúci autorka:

doc. MUDr. Zuzana Havlíčková, PhD.
Kollárova 2
036 01 Martin
Slovensko
zhavlicekova@gmail.com

ÚVOD

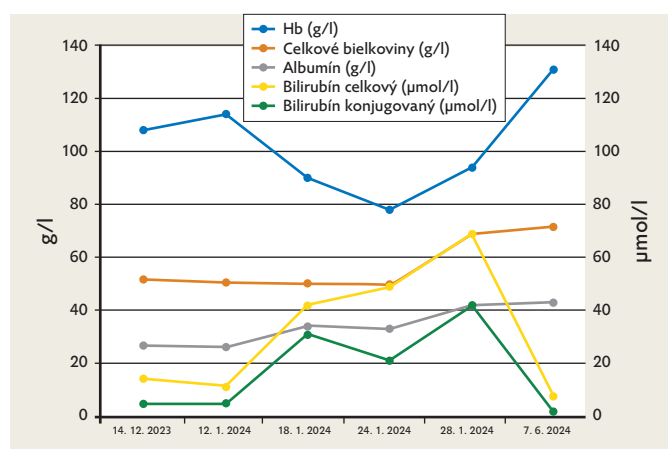
Celiakia je systémové imunitné mediované ochorenie vyskytujúce sa u geneticky predisponovaných jedincov

konzumujúcich lepok ovplyvňujúce kvalitu života pacienta.^(1,2) Klinická manifestácia celiakie je rozmanitá, môže sa prejavovať klasickým gastrointestinálnym fenotypom



Obr. 1: Vývoj hepatálnych enzýmov v čase

ALP – alkalická fosfatáza, ALT – alanínaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, GGT – gama-glutamyltransferáza



Obr. 2: Vývoj laboratórnych parametrov v čase

Hb – hemoglobín

alebo ešte častejšie extraintestinálnou manifestáciou.⁽³⁾ V súvislosti s celiakiou sú v literatúre opísané ochorenia pečene rôznej etiológie. Samotná celiakia môže svojimi patologickými mechanizmami viesť k poškodeniu pečene, prejavujúce sa ako extraintestinálna manifestácia ochorenia, zároveň však dokáže ovplyvňovať dynamiku už prebiehajúceho ochorenia pečene. Postihnutie pečene je vo väčšine prípadov mierne a reverzibilné po prechode na bezlepkovú stravu, prejavujúce sa ako laboratórna elevácia hepatálnych enzýmov. Niekedy môže ale prebiehať pod klinickým obrazom autoimunitnej hepatitídy, metabolickej dysfunkcie asociovanej so steatózou pečene, primárnej biliárnej cirhózy, primárnej sklerotizujúcej cholangitídy a v raritných prípadoch môže viesť k hepatálnemu zlyhaniu.^(4,5)

OPIS KAZUISTICKÉHO PRÍPADU

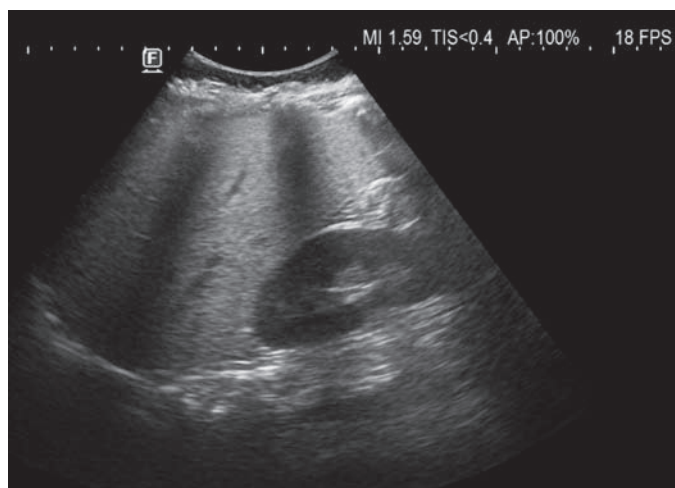
18-ročná pacientka bola odoslaná na hospitalizáciu pre hepatopatiu nejasnej etiológie za účelom diferenciálnej diagnostiky.

Anamnesticky sa u pacientky po prekonaní febrilnej gastroenteritídy objavila postprandiálna nauzea, nechutenstvo, ojedinele sa u nej vyskytovalo aj vracanie a riedke stolice. U pacientky bol pozorovaný úbytok hmotnosti 12 kg za 2 mesiace, jej index telesnej hmotnosti (BMI) klesol z pôvodnej hodnoty 22 na 17,8 kg/m² pri príjme. Posledný mesiac pred hospitalizáciou sa pridružili perimaleolárne edémy, bolesti kĺbov, neskôr došlo k progresii edémov až do obrazu ascitu. Z laboratórnych odberov bola zistená sideropenická anémia, hypoalbuminémia, koagulopatia, hepatopatia, hypokaliémia a elevácia fekálneho kalprotektínu (obr. 1 a 2). Sonograficky nález hepatomegálie s difúznou hepatopatiou a ascitom. Na MR vyšetrení sa potvrdila hepatomegália so steatotickou prestavbou parenchýmu bez ložiskových zmien a porúch cirkulácie.

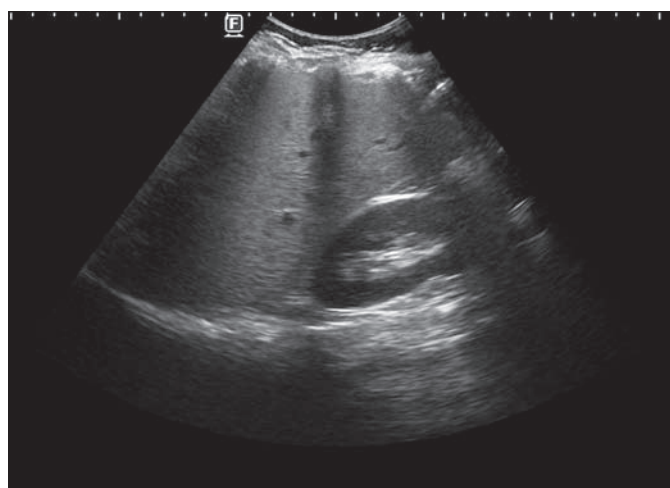
Serologické vyšetrenia na hepatotropné vírusy bez nálezu infekčnej príčiny, antinukleárne (ANA) a antimitochondriálne (AMA) autoprotilátky proti hepatálnym antigénom boli negatívne. V rámci diferenciálnej diagnostiky boli doplnené vyšetrenia alfa-1-antitrypsínu, genetické vyšetrenie na vylúčenie Wilsonovej choroby, lipidový profil, špecifické IgE proti širokému panelu inhalačných, potravinových, environmentálnych či profesionálnych alergénov – všetko bez patologického nálezu. V laboratórnych odberoch bol obraz subklinickej hypotyreózy s normálnymi hodnotami autoprotilátok proti antigénom štítnej žľazy, bez nutnosti substitučnej terapie, nález hypovitaminózy D a B₉ (kyselina listová), hladina vitamínu B₁₂ bola v norme.

Po prijatí na našu kliniku pretrvávala v laboratórnych odberoch ľahká mikrocytárna mikrochrómna anémia, hypoalbuminémia, hepatopatia a koagulopatia. Kontrolný fekálny kalprotektín bol vo fyziologickom rozmedzí. Sonograficky sa našla významná hepatomegália (22 cm, norma vzhľadom k veku do 14,5 cm) s hepatopatiou v zmysle signifikantnej steatózy stredne ťažkého stupňa s postihnutím 25-60 % hepatocytov, hepatorenálny index (HR index) bol 1,9 (obr. 3). Ďalším nálezom bol edém v okolí žľníka, mezenteriálna lymfadenopatia a malé množstvo voľnej tekutiny v brušnej dutine. Po kompenzácii koagulopatie bola u pacientky realizovaná necielená biopsia pečene a ezofagogastroduodenoskopia pre nauzeu, nechutenstvo a úbytok hmotnosti. Endoskopicky bol prítomný makroskopický edém sliznice žalúdka, sporadické afly v oblasti D3 duodena a diskolorovaná sliznica v anтре žalúdka s prejavmi lymfonodulárnej dysplázie.

Histologicky nález sliznice duodena vykazoval známky malabsorpčného syndrómu, tenkočrevná sliznica bola výrazne atrofická až s úplnou absenciou klkov, povrchové enterocyty boli alterované, bez kefkového lemu. Stróma epitelu bola zmenená chronickým lymfoplazmocytným zápalom so zmmnožením intraepiteliálnych lymfocytov. Zmeny na sliznici zodpovedali štádiu Marsh 3C. Dodatočne boli obdržané hodnoty autoprotilátok proti tkanivovej transglutamináze



Obr. 3: Sonografický nálež pri prijíme – významná hepatomegália (22 cm, norma vzhľadom k veku do 14,5 cm) s hepatopatiou v zmysle signifikantnej steatózy stredného stupňa – HR index 1,9 (histologicky postihnutých 25 – 60 % hepatocytov)



Obr. 4: Sonografický nálež pri kontrole 9 mesiacov po diagnóze celiakie so začatím bezlepkovej diéty – mierna hepatomegália (16,5 cm) s hepatopatiou v zmysle signifikantnej steatózy mierneho stupňa – HR index 1,6

v triede IgG, ktoré boli zvýšené na 42,90 kU/l (referenčná hodnota 0 – 20 kU/l).

Pečeň histologicky vykazovala známky ťažkej veľkokvapkovej steatózy, ale bez zápalu alebo fibrózy. Med v sušine pečene bez patologického nálezu.

Pacientka bola nastavená na bezlepkovú diétu doplnenú o podpornú enterálnu výživu a pokračovala v terapii hepatoprotektívami pre pretrvávanie elevácie hepatálnych enzýmov. Postupne došlo k zlepšeniu zdravotného stavu pacientky, k redukcii edémov a k postupnému zníženiu hladín hepatálnych enzýmov, avšak pretrvávala mierna elevácia do 2 – 3 násobku normy.

Na kontrole po 6 mesiacoch od stanovenia diagnózy došlo k úprave hepatálnych enzýmov do referenčných rozmedzí, sonograficky došlo k regresii hepatomegálie o 2 cm, ale obraz steatózy stredne ťažkého stupňa pretrvával, HR index bol 1,9. Na druhom kontrolnom sonografickom vyšetrení po 9 mesiacoch od stanovenia diagnózy došlo k ďalšej regresii hepatomegálie o 1,5 cm, pretrvávala mierne zväčšenie pečene (16,5 cm) a hepatopatia v zmysle signifikantnej steatózy mierneho stupňa, HR index sa znížil na 1,6 (obr. 4).

DISKUSIA

Celiakia je asociovaná so širokým spektrom hepatálneho postihnutia, medzi hlavné druhy patria autoimunitné ochorenia pečene (napr. autoimunitná hepatitída, primárna biliárna cholangitída, primárna sklerotizujúca cholangitída) a celiakálna hepatitída, ktorá patrí medzi časté extra-intestinálne manifestácie celiakie. Zároveň môže celiakia koexistovať s viacerými ochoreniami pečene ako sú hemochromatóza, Wilsonova choroba alebo v neposlednom rade s metabolickou dysfunkciou asociovanou so steatózou pečene. Názory na asociáciu celiakie s hepatitídou C nie sú jednotné.^(6,7)

Patomechanizmus vzniku poškodenia pečene u celiakie nie je plne objasnený, odhliadnuc od genetickej predispozície sa predpokladá vplyv osy črevo-pečeň. Tento termín opisuje anatomické, metabolické a imunologické prepojenie čreva a pečene. Os črevo-pečeň zahŕňa intestinálnu bariéru, črevný mikróbiom, žľč, hepatálne receptory a regulačné mechanizmy lymfocytov. Dysregulácia alebo oslabenie osy črevo-pečeň môže indukovať hepatálnu imunitnú odpoveď vedúcu k poškodeniu pečene alebo môže dopomôcť progresii prebiehajúceho hepatálneho poškodenia akéhokolvek pôvodu.^(8,9)

Pri poškodení intestinálnej bariéry zvýšenou intestinálnou permeabilitou alebo dysreguláciou intestinálnej imunitnej reakcie dochádza k prechodu väčšieho množstva bakteriálnych antigénov, ktoré následne stimulujú lymfatické tkanivo čreva k produkcii proinflamačných cytokínov, chemokínov a eikosamidov. Tieto antigény nie sú eliminované lymfatickým tkanivom čreva a spolu s cytokínmi, chemokínmi a bakteriálnymi metabolitmi sú transportované portálnou cirkuláciou do pečene, kde vyvolávajú imunitnú odpoveď pečene vedúcu k jej poškodeniu.^(8–10) Medzi prvé patologické mechanizmy vzniku celiakie sa radí práve zvýšená črevná permeabilita vznikajúca na podklade zápalovej reakcie na imunogénne gliadínove peptidy.⁽¹¹⁾ Celiakia je jasne asociovaná s intestinálnou dysbiózou, podľa nových poznatkov sa ukázalo, že práve zmeny zloženia črevného mikrobiómu dopomáhajú patologickým mechanizmom vzniku určitých hepatálnych ochorení, ako sú metabolická dysfunkcia so steatózou pečene, metabolická dysfunkcia asociovaná so steatohepatitídou, primárna sklerotizujúca cholangitída, primárna biliárna cholangitída a hepatálna cirhóza. Ukázalo sa, že črevná dysbióza vedie k intestinálnej inflamácii, translokácii baktérií a k fibróze pečene.⁽⁶⁾ Metabolická dysfunkcia asociovaná so steatózou pečene (MASLD – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) spolu s metabolickou dysfunkciou asociovanou so steatohepatitídou (MASH – metabolic dysfunction-associated

steatohepatitis) sú najčastejším chronickým ochorením pečene s prevalenciou odhadovanou na 25 % populácie.⁽¹²⁾ Tieto ochorenia boli v minulosti nazývané nealkoholová steatóza pečene a nealkoholová steatohepatitída.

MASLD je často asociovaná s celiakiou, ukazuje sa, že až 2 – 14 % pacientov s MASLD má celiakiu. Zároveň u pacientov s celiakiou je riziko rozvinutia MASLD 4 až 6-krát väčšie v porovnaní so zdravou populáciou.⁽¹³⁾ Najvyššia incidencia MASLD bola zaznamenaná v prvých piatich rokoch od stanovenia diagnózy celiakie. Toto zistenie je pripisované zmene stravovania pri prechode na bezlepkovú stravu, ktorá je energeticky bohatšia, obsahuje viac tukov a má menšie množstvo vlákniny. Táto strava vedie k zvýšenému riziku rozvoja metabolického syndrómu.⁽¹⁴⁾ Zároveň sa môže MASLD/MASH vyskytovať ako dopad dlhodobej malabsorpcie a malnutricie.⁽¹⁵⁾ Malabsorpcia vedie k mitochondriálnej dysfunkcii v hepatocytoch a k redukcii β -oxidácii mastných kyselín vedúcej k akumulácii abnormálnych depozít tuku v pečeni.⁽⁶⁾

Klinická prezentácia hepatálneho postihnutia u celiakov je rozmanitá. Môže prebiehať asymptomaticky, pod obrazom elevácie transamináz rôzneho stupňa alebo v závažných prípadoch fibrózou až cirhózou pečene a hepatálnym zlyhaním s plne vyjadreným klinickým obrazom.⁽⁴⁾ Elevácia hepatálnych transamináz sa vyskytuje u 15 – 61 % pacientov s celiakiou v dobe stanovenia diagnózy.⁽¹⁶⁾ Pacienti s hypertransaminémiou v dobe diagnózy celiakie si vyžadujú ďalšie vyšetrenia v prípade, že klinický nález nepodporuje diagnózu celiakálnej hepatitídy. Medzi varovné príznaky patrí elevácia alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo aspartátaminotransferázy (AST) nad 5 násobok normy, laboratórne známky cholestázy (elevácia gama-glutamyltransferázy (GGT), alkalické fosfatázy (ALP) a bilirubínu), iné symptómy hepatálneho ochorenia alebo sonografické známky poškodenia pečene. Zároveň ak u pacientov dodržiujúcich

bezlepkovú diétu nedochádza po 6 až 12 mesiacoch k poklesu elevovaných transamináz, je potrebné vylúčiť iné hepatálne ochorenie. V prípade, že pacient spĺňa vyššie uvedené podmienky, je nutné doplniť laboratórne a zobrazovacie vyšetrenia za účelom vylúčenia koexistujúceho vírusového, autoimunitného, metabolického alebo malígneho ochorenia pečene. Biopsia pečene by mala byť zvážená individuálne pri negatívnom výsledku neinvazívnych vyšetrení.^(4,17)

Skríning celiakie je odporúčaný realizovať u pacientov s asociovaným autoimunitným ochorením pečene, chronickou hypertransaminémiou, hepatitídou a cirhózou nejasného pôvodu a u pacientov s MAFLD, najmä v prípadoch, kedy pacient nemá známky metabolického syndrómu.⁽⁶⁾ Názory na dopad bezlepkovej diéty na redukciiu hepatálneho poškodenia sa líšia. Podľa niektorých štúdií dochádza k poklesu až k normalizácii transamináz po prechode na bezlepkovú diétu a zároveň môže dôjsť k relapsu ochorenia po zaradení lepku do stravy pacienta. Niektoré štúdie však naznačujú, že dopad bezlepkovej diéty na redukciiu transamináz nie je signifikantný.⁽¹⁶⁾

ZÁVER

Celiakia je multisystémové ochorenie, ktoré býva často spojené s hepatálnym postihnutím rôznej etiológie. Naším cieľom bolo poukázať na prípady, kedy aj napriek absencii typických symptómov je nutné zvažovať diagnózu celiakie u pacientov s nevysvetliteľným poškodením pečene, ako aj s asociovaným autoimunitným ochorením pečene a MAFLD. Včasná diagnostika a zahájenie prísnej bezlepkovej diéty môže viesť k zlepšeniu hepatálneho poškodenia, je nutné ale dbať na správne zloženie stravy, pretože bezlepková strava je energeticky bohatšia a môže viesť k vzniku obezity a metabolického syndrómu. |

LITERATÚRA

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J pediatr gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 136–160.
- Michalková J, Dimunová L, Mikula P, et al. Vplyv celiakie na kvalitu života adolescentov. *Čes-Slov Pediat* 2024; 79(2): 98–101.
- Ambrozová M, Hrunka M, Jabandžiev P. Malabsorpční syndromy. *Čes-Slov Pediat* 2024; 79(4): 226–232.
- Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. *Minerva Med* 2008; 99(6): 595–604.
- Ghiga G, Boca LO, Cojocaru E, et al. Severe liver damage in an obese patient: onset of celiac disease or overlap syndrome? *Diagnostics* 2024; 14(16): 1832.
- Hoffmanová I, Sánchez D, Tučková L, et al. Celiac disease and liver disorders: from putative pathogenesis to clinical implications. *Nutrients* 2018; 10(7): 892.
- Casella G, Viganò D, Romano Settanni C, et al. Association between celiac disease and chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016; 9(3): 153–157.
- Wiest R, Albillos A, Trauner M, et al. Targeting the gut-liver axis in liver disease. *J Hepatol* 2017; 67(5): 1084–1103.
- Schneider KM, Albers S, Trautwein C. Role of bile acids in the gut-liver axis. *J Hepatol* 2018; 68(5): 1083–1085.
- Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016; 4(4): e1251384.
- De Re V, Magris R, Cannizzaro R. New Insights into the Pathogenesis of Celiac Disease. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 137.
- Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int* 2018; 38(1): 47–51.
- Scapaticci S, Venanzi A, Chiarelli F, et al. MAFLD and Celiac Disease in Children. *IJMS* 2023; 24(2): 1764.
- Reilly NR, Lebwohl B, Hultcrantz R, et al. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol* 2015; 62(6): 1405–1411.
- Lee GJ, Boyle B, Ediger T, et al. Hypertransaminasemia in newly diagnosed pediatric patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(3): 340–343.
- Villavicencio Kim J, Wu GY. Celiac disease and elevated liver enzymes: a review. *J Clin Translat Hepatol* 2021; 9(1): 116–124.
- Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver and celiac disease. *Clin Liver Dis* 2019; 23(2): 167–176.