

CELIAKIA - CHOROBA TRZEWNA DZIECI I DOROSŁYCH

COELIAC DISEASE
– THE DISEASE OF CHILDREN AND ADULTS

Prof. dr n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska

Dr n. med. Anna-Szaflarska-Popławska

Dr n. med. Lucyna Müller



Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii
Collegium Medium im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: Prof. dr n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska

STRESZCZENIE

Celiakia jest chorobą wywołaną przez uwarunkowaną genetycznie nieprawidłową odpowiedź immunologiczną na spożywany gluten. Badania ostatnich lat wskazują, że jest jedną z częstszych chorób uwarunkowanych genetycznie, występuje z częstością 1:130 do 1:350. celiakia nie jest jednostką jednorodną pod względem symptomatologii. Promocja karmienia naturalnego i tzw. profilaktyka bezglutenowa u niemowląt spowodowały zmianę obrazu klinicznego choroby trzewnej. Klasyczne postaci celiakii ustąpiły obecnie miejsca postaciom nietypowym. Mimo rozwoju wiedzy na temat choroby trzewnej nadal jedyną metodą leczenia pozostaje ściśle przestrzeganie diety bezglutenowej.

SUMMARY

Coeliac disease is a chronic disorder induced by genetically impaired immunological response triggered by the dietary ingestion of gluten. The estimates based on recent epidemiologic studies suggest, that coeliac disease is one of the most frequent genetically determined diseases with the prevalence varied from 1:130 to 1:350. Clinical presentation of coeliac disease is not homogenous. Prolonged breast feeding and delay in introduction of wheat into the infant diet caused changes of clinical picture of coeliac disease. The classic form of coeliac disease had become rare. Despite the recent progresses in understanding the mechanisms of coeliac disease, the gluten-free diet still remains the only treatment of the disease.

Choroba trzewna (celiakia) – niealergiczna nadwrażliwość pokarmowa – jest enteropatią zapalną jelita cienkiego o podłożu immunologicznym spowodowaną nietolerancją glutenu występującą u osób predysponowanych genetycznie.

EPIDEMIOLOGIA CHOROBY TRZEWNEJ

Określenie częstości występowania celiakii jest niezwykle trudne. Wynika to z jednej strony z faktu, że publikowane dane są niepełne lub dotyczą jedynie wybranego regionu czy populacji. Z drugiej zaś strony na częstość ujawnienia się celiakii wywierają wpływ lokalne nawyki żywieniowe i związany z tym czas wprowadzenia glutenu oraz jego zawartość w diecie.

Celiakia jest chorobą rasy kaukaskiej. Badania ostatnich lat wskazują, że jest jedną z częstszych chorób uwarunkowanych genetycznie.

Jej częstość w Europie i Stanach Zjednoczonych oszacowano na 1:130 do 1:350 (1). W Polsce badania epidemiologiczne przeprowadzono w połowie lat dziewięćdziesiątych, a uzyskane dane były zbliżone do innych krajów europejskich (tab. 1).

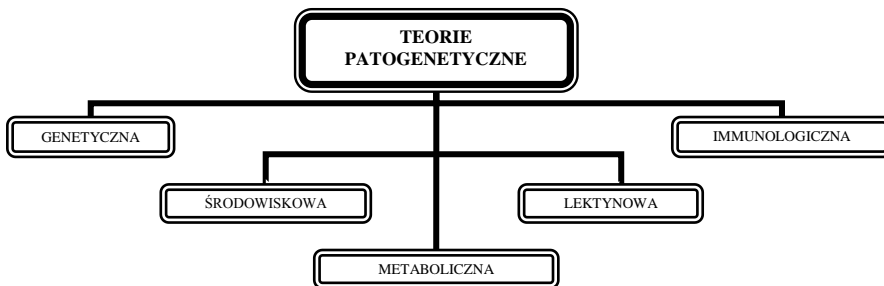
Tabela 1. Częstość występowania choroby trzewnej w niektórych krajach europejskich

Kraj	Częstość występowania
Szwecja	1:250
Dania	1:4000
Włochy	1:300
Francja	1:338
Niemcy	1:500

PATOGENEZA CHOROBY TRZEWNEJ

Od ukazania się pierwszych wzmianek o chorobie trzewnej (Hipokrates i Arateus II w. p.n.e.) upłynęło wiele stuleci, jednak dopiero ostatni wiek miał istotny wpływ na wiedzę o patogenie celiakii. Obecnie zgodnie z tzw. teorią patogenetyczną Kottgena mówi się o prawdopodobnym współdziałaniu kilku czynników w rozwoju tego schorzenia (ryc. 1).

Ryc. 1



Badania genetyczne wykazały, że osobnicy dziedziczący niektóre kopie genów HLA (human leucocyte antigen) (tzw. „haplotyp celiakalny”) częściej niż pozostała część populacji chorują na celiakię. Udział czynnika genetycznego dodatkowo potwierdza częstsze występowanie tego schorzenia u bliźnięt monozygotycznych (70 - 75%) i krewnych I stopnia pacjentów z celiakią (5 - 10%) (2, 3). Geny HLA zlokalizowane są na krótkim ramieniu chromosomu 6 w regionie 6p23. Najsilniejszy związek z chorobą trzewną mają centromerycznie położone geny HLA klasy II (DQ2 i DR3), które występują u 80-90% chorych (4). W mniejszym stopniu do rozwoju celiakii usposabiają położone telomerycznie geny HLA klasy I (B8 i A1), które wraz z genem DR3 (obecnie nazywanym DR17) tworzą haplotyp autoimmunologiczny. Ostatnio podkreśla się szczególną rolę genów HLA-DQA1 i B1 kodujących odpowiednie podjednostki prezentujące antygeny na powierzchni komórek immunokompetentnych limfocytom T. Dzięki rozwojowi metod biologii molekularnej (RFLP i PCR) możliwe było ustalenie sekwencji genów kodujących antygeny HLA-DQ. Wykazano, że dla celiakii charakterystyczny jest układ genów DQA1*0501 (gen kodujący łańcuch α HLA-DQw2) i DQB1*0201 (gen kodujący łańcuch β HLA-DQw2). Potwierdzeniem tego faktu są wyniki badania asocjacji alleli i genotypów *locus* HLA-DQ α uzyskane przez Szafarską-Szczepanik i wsp. (5).

Większość naukowców jest zgodna, że u podłoża choroby trzewnej leżą zjawiska immunologiczne zachodzące w błonie śluzowej jelita cienkiego pod wpływem glutenu. Według nich stymulacja glutenem doprowadza do wzrostu ilości limfocytów śródnabłonkowych (IELs) w jelicie cienkim, co stanowi ważne kryterium oceny histologicznej biopsji (6, 7).

Gluten jest frakcją białek, które są obecne w nasionach zbóż europejskich tj. gliadynie pszenicy, sekalinie żyta, hordeinie jęczmienia. Fragmentem glutenu odpowiedzialnym za aktywację układu immunologicznego jest polipeptyd złożony z 33 aminokwasów w tym glutaminy i proliny, który jest oporny na działanie soku żołądkowego i wszystkich enzymów proteolitycznych. Rola tego enzymu polega na deaminacji dodatnio naładowanej glutaminy do ujemnie naładowanego kwasu glutaminowego, co niewątpliwie ułatwia łączenie polipeptydu z rowkiem wiążącym antygen cząsteczki HLA-DQ2 lub DQ8. Nieobecność tych antygenów w zasadzie wyklucza rozpoznanie celiakii. Ten nowopowstały kompleks jest prezentowany w blaszce właściwej limfocytom pomocniczym CD₄, a ich aktywacja skutkuje wytwarzaniem cytokin, takich jak IL-2, IL-4, IL-10, IFN- α , które stymulują reakcję zapalną prowadzącą do zaniku kosmków błony śluzowej jelita cienkiego. Teorię tę potwierdzają wyniki badań przeprowadzonych przez Müller i wsp., którzy udowodnili udział cytokin pozapalnych, a zwłaszcza IL-2 i jej rozpuszczalnego receptora (sIL-2R) w zjawiskach, jakie zachodzą w aktywnej chorobie trzewnej (8, 9, 10).

OBRAZ KLINICZNY CHOROBY TRZEWNEJ U DZIECI I DOROSŁYCH

Choroba trzewna ma początek nagły lub rozpoczyna się stopniowo. Charakter objawów klinicznych, dynamika procesu chorobowego oraz stopień uszkodzenia i zaniku kosmków jelitowych dały podstawę do wydzielenia trzech form choroby trzewnej:

- postaci klasycznej (typowej),
- niemej, asymptomatycznej,
- oraz ukrytej, późno ujawniającej się.

W ciągu ostatnich dwudziestu lat zmienił się obraz kliniczny celiakii.

Obecnie w większości krajów obserwowany jest spadek częstości występowania klasycznej postaci choroby, objawiającej się przewlekłą biegunką tłuszczową, brakiem przyrostu lub spadkiem masy ciała oraz charakterystyczną postawą ciała z dużym wzdętym brzuchem, rozpoznawanej zazwyczaj w pierwszych dwóch latach życia po kilku miesiącach od wprowadzenia glutenu do diety.

Jednocześnie zwiększyła się częstość występowania atypowych postaci choroby, celiakii „niemej” (silent) i „utajonej” (latent), ujawniających się u dzieci starszych lub osób dorosłych ze szczytem zachorowań w czwartej dekadzie życia.

Znaczący wpływ na zmianę obrazu klinicznego celiakii i jej okresu ujawniania się miały najpewniej działania prewencyjne polegające na późniejszym wprowadzaniu glutenu do diety niemowlęcia i czasu karmienia naturalnego.

Postać „niemą” celiakii charakteryzuje obecność typowych zmian zanikowych kosmków błony śluzowej jelita cienkiego przy skąpych objawach gastroenterologicznych lub ich braku. Jedyną manifestacją choroby bywa objaw świadczący o upośledzeniu wchłaniania, jak niedokrwistość niedoborowa czy niskorosłość.

Pacjenci z niemą postacią choroby mogą wykazywać objawy neurologiczne lub zmiany psychiczne jak: ataksja, polineuropatia obwodowa, otępienie, upośledzenie umysłowe, schizofrenia, padaczka. Podejrzanie celiakii nasuwać mogą również hipoplazja szkliwa zębowego, nawrotowe afty jamy ustnej lub zaburzenia rozrodczości (odwracalna niepłodność męska i żeńska, opóźnione pokwitanie, wczesne przekwitanie, poronienia, martwe porody). Częstymi objawami celiakii „niemej” bywają zaburzenia mineralizacji kości z wczesną osteoporozą i patologicznymi złamaniami kości oraz zmiany skórne w postaci opryszczkowego zapalenia skóry (tzw. skórna postać celiakii czy choroba Dühringa).

Szafarska-Szczepanik w badaniach własnych wykazała, że najczęstszym obserwowanym objawem klinicznym u ponad 57% pacjentów z „niemą” postacią choroby trzewnej były nieprawidłowe stolce, ale tylko u połowy z nich były one typowe dla celiakii (luźne, tłuszczowe, cuchnące). U pozostałych cechowały się jedynie intensywnym nieprzyjemnym zapachem. Część pacjentów zgłaszała zaburzenia rytmu wypróżnień pod postacią albo częstszego oddawania stolca o prawidłowej konsystencji albo zapać (11). Częstymi objawami obserwowanymi przez Szafarską-Szczepanik były również niedobór masy ciała (42,9%), niskorosłość (8,6%) i bóle brzucha (35,7%). U kilku pacjentów jedynym objawem była niedokrwistość niedoborowa (11).

U części chorych pomimo obecności typowych zmian zanikowych w błonie śluzowej jelita cienkiego celiakia przebiega bezobjawowo. Ten obraz kliniczny obserwowany bywa u krewnych pierwszego stopnia oraz u osób cierpiących na schorzenia często występujące razem z celiakią, np. izolowany niedobór IgA, cukrzycę typu I, zespół Downa, zespół Sjögrena czy reumatoidalne zapalenie stawów.

Bezobjawowy przebieg kliniczny typowy jest dla pacjentów, którzy po kilku latach stosowania diety bezglutenowej samowolnie przerwali leczenie.

Skąpoobjawowy lub bezobjawowy przebieg nieleczonej choroby trzewnej nie chroni przed wystąpieniem poważnych powikłań, tj. wspomniana wcześniej niepłodność męska, poronienia, zaburzenia mineralizacji kości, zwiększone ryzyko rozwoju chorób o podłożu autoimmunologicznym czy chłoniaka jelita cienkiego.

Na początku lat osiemdziesiątych pojawiły się doniesienia sugerujące, że zmniejsza się częstość występowania choroby trzewnej. Większość autorów uważa jednak, że jest to zjawisko pozorne wynikające ze spadku wykrywalności celiakii, której postaci atypowe sprawiają niejednokrotnie znaczne trudności diagnostyczne i zbyt często pozostają nierozpoznane.

Podczas konferencji na Capri w 1992 roku przedstawiono po raz pierwszy opracowaną rok wcześniej przez Logana tzw. koncepcję „góry lodowej”. Zgodnie z nią celiakia typowa jawna klinicznie stanowi jedynie wierzchołek tej góry. Cały maszyn góry lodowej znajdujący się pod lustrem wody obejmuje postaci atypowe.

W ostatnich latach pojawiły się pojedyncze doniesienia opisujące pacjentów z chorobą trzewną, u których mimo odpowiednio długiego okresu stosowania diety bezglutenowej nie zaobserwowano remisji objawów klinicznych lub odnowy kosmków jelitowych (tzw. *refractory celiac disease*) (12).

Wydaje się, że w niektórych przypadkach za brak efektu leczenia odpowiedzialne mogą być inne procesy chorobowe prowadzące do rozwoju wtórnego zespołu złego wchłaniania. Z drugiej jednak strony, niektórzy badacze wykazali, że u osób tych mimo charakterystycznych zmian morfologicznych jelita cienkiego nie stwierdza się wykrywalnych poziomów przeciwciał antyendomyzjalnych nawet podczas prowokacji glutenem. Uznali zatem to schorzenia za odrębną jednostkę chorobową. Zjawisko to wymaga dalszych badań.

DIAGNOSTYKA CHOROBY TRZEWNEJ

– KRYTERIA ROZPOZNAWCZE I NOWE METODY DIAGNOSTYCZNE

Jak widać, nasza wiedza na temat klinicznych i patologicznych aspektów celiakii wzrosła znacząco w ciągu ostatnich kilku lat, natomiast rozpoznanie od lat stawiane jest na podstawie obecności charakterystycznych zmian

histopatologicznych w obrębie błony śluzowej jelita cienkiego ustępujących po zastosowaniu diety bezglutenowej. Biopsja jelita cienkiego pozostaje nadal złotym standardem w rozpoznaniu choroby trzewnej.

Obecnie obowiązującymi kryteriami choroby trzewnej są tzw. kryteria budapeszteńskie, które powstały na kanwie opracowanych w 1969 roku kryteriów z Interlaken.

Zgodnie z nimi celiakię należy rozpoznać w przypadku:

- wystąpienia objawów klinicznych, które powstają w związku z wprowadzeniem glutenu do diety,
- stwierdzenia we krwi obecności swoistych przeciwciał,
- wykazania w błonie śluzowej jelita cienkiego zmian morfologicznych typowych dla celiakii (biopsja= złoty standard rozpoznawania celiakii),
- stwierdzenia skuteczności diety bezglutenowej.

Wykonanie testu prowokacji jest obecnie konieczne jedynie w dwóch sytuacjach klinicznych:

- u dzieci, u których wprowadzenie diety bezglutenowej i utrzymanie jej przez okres co najmniej 3 miesięcy nastąpiło przed wykonaniem biopsji diagnostycznej jelita cienkiego i testów serologicznych
- oraz u młodych dorosłych w momencie osiągnięcia wieku dojrzewania i właściwego wzrostu dla oceny nabycia tolerancji niewielkich ilości glutenu pożywieniu.

Od kilku lat w ocenie zmian histologicznych w celiakii obowiązuje czterostopniowa klasyfikacja Marsha z 1992 roku zmodyfikowana w 1999 roku przez Oberhubera i wsp., a następnie przez Corazza i wsp. (tab2) (13).

Tabela 2. Propozycja uproszczenia klasyfikacji Marsha wg Corazza i wsp.

Klasyfikacja Marsha-Oberhubera	Klasyfikacja Corazza
Typ 1	Stopień A
Typ 2	
Typ 3a	Stopień B1
Typ 3b	
Typ 3c	Stopień B2
Typ 4	Usunięty

W zakresie histologicznej oceny wycinków błony śluzowej jelita cienkiego ostatnie lata przyniosły ponadto ustalenie normy dla limfocytów śród nabłonkowych (IEL). Górna granica normy według Hakata i wsp. wynosi 25 IEL na 100 komórek nabłonka. W tym aspekcie za zwiększoną liczbę limfocytów śród nabłonkowych należy uznać przekroczenie górnej granicy normy, a nie jak zalecał Marsh w stworzonej przez siebie klasyfikacji przekroczenie liczby 40 IEL na 100 komórek nabłonka, co postulują również Corazza i wsp.

W ostatnich latach w diagnostyce celiakii z powodzeniem wykorzystywane są videoskopy z powiększeniem optycznym (*magnifying endoscopy*, ME).

Zastosowanie nowej generacji endoskopów z powiększeniem optycznym pozwala na lepszą wizualizację zmian architektoniki błony śluzowej jelita cienkiego, a tym samym zmniejsza ryzyko błędu związanego z pobraniem wycinków z miejsc „zdrowej” śluzówki jelita cienkiego (14, 15). Nową metodą pozwalającą na nieinwazyjną ocenę błony śluzowej jelita cienkiego jest endoskopia kapsułowa (16, 17, 18).

W diagnostyce celiakii od wielu lat wykorzystywane są testy serologiczne wykrywające swoiste przeciwciała. Rok 2005 przyniósł systematyczny przegląd piśmiennictwa pozwalający na ocenę ich przydatności w identyfikacji choroby. Na podstawie danych zgromadzonych w latach 1966 – 2003 w bazie w Medlinie i w latach 1974 – 2003 w Embase za najbardziej przydatne w diagnostyce celiakii uznano przeciwciała antyendomyzjalne. Swoistość tych przeciwciał zarówno u dzieci jak i dorosłych oceniono na 100% niezależnie od rodzaju wykorzystywanego antygeny, a ich czułość przy zastosowaniu przełyku mały oszacowano u dzieci na 96%, u dorosłych – na 97%, a przy wykorzystaniu pępownicy ludzkiej u dzieci – na 97%, a u dorosłych – na 96%. Podobnie czułe okazały się przeciwciała przeciwko

ludzkiej rekombinowanej transglutaminazie tkankowej (u dzieci 96%, u dorosłych 98%), ale ich swoistość była w porównaniu z przeciwciałami antyendomyzjalnymi niższa (95-99%) (19). Podobne wyniki uzyskał również Hill, który na podstawie dokonanego przeglądu piśmiennictwa stwierdził, że najbardziej przydatne w identyfikacji pacjentów z celiakią są przeciwciała antyendomyzjalne EmA-IgA oraz przeciwko transglutaminazie tkankowej (TTG-IgA). Ich czułość i swoistość w większości zakwalifikowanych do przeglądu prac przekraczała 95% i była podobna u dzieci i dorosłych (20). Żadna kombinacja testów nie była bardziej swoista lub czuła aniżeli pojedynczy test. Przydatność oznaczania przeciwciał antyendomyzjalnych w diagnostyce choroby trzewnej wykazała również badania własnych Szaflarska-Szczepanik (21).

Od lat trwają poszukiwania nowych markerów, które byłyby czułe i swoiste w rozpoznawaniu celiakii, ale których poziom korelowałby również ze stopniem uszkodzenia i zasięgiem zmian w obrębie jelita cienkiego. W ostatnich latach zidentyfikowano kilka takich markerów, m.in. przeciwciała przeciwko aktywie, acyl-CoA syntetaza 5 czy też cytrulina (22, 23, 24).

Zatem można stwierdzić, że nie ma badania diagnostycznego, na podstawie którego można jednoznacznie potwierdzić lub jednoznacznie wykluczyć chorobę trzewną. Należy tutaj podkreślić, że diagnostyka jest miarodajna tylko w przypadku dostatecznie długiej ekspozycji na gluten. Słuszne jest stwierdzenie, że „bez glutenu nie ma celiakii”.

LECZENIE CHOROBY TRZEWNEJ

– METODY ALTERNATYWNE I NOWE KIERUNKI POSZUKIWAŃ

Dieta bezglutenowa jest w celiakii nadal „lekiem z wyboru”. Zalecenia żywieniowe dla pacjentów od lat obejmują eliminację pszenicy, żyta i jęczmienia, a w ich miejsce stosowane są głównie ryż, kukurydza i ziemniaki, a ostatnio coraz częściej rzadsze surowce naturalnie bezglutenowe, takie jak amarant, gryka, proso, soczewica, sorgo, soja, tapioka i inne.

W ostatnich latach dużo kontrowersji budzi włączenie do diety bezglutenowej owsa oraz skrobi pszennej.

Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa włączenia owsa do diety bezglutenowej są nieliczne. Tylko pojedyncze badania przeprowadzone zostały z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, w większości z nich liczba zakwalifikowanych pacjentów była mała, a czas i ilość zastosowanego owsa niewystarczająca do oszacowania

odpowiedzi klinicznej i histologicznej. Nie należy zapominać również o tym, że w większości ogólnie dostępnych wyrobów z owsa występują zanieczyszczenia z pszenicy, żyta i/lub jęczmienia powstające podczas zbierania, transportu, przechowywania, mielenia lub przetwarzania owsa, co jeszcze bardziej utrudnia ocenę wiarygodności publikowanych wyników (24).

Początkowo przeprowadzane badania sugerowały jednomyślnie dobrą tolerancję owsa przez wszystkich chorych, jednakże ostatnie lata przyniosły opis pacjentki, u której nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego i typowy dla celiakii zanik kosmków błony śluzowej jelita cienkiego w następstwie spożywania owsa w diecie. Wydaje się więc, że u większości pacjentów z celiakią można bezpiecznie włączyć owies do diety bezglutenowej, ale prawdopodobnie istnieje grupa pacjentów, u których występuje nietolerancja owsa, być może nie związana z celiakią. Możliwe wyjaśnienie molekularnych podstaw tego zjawiska przyniosły badania Arentz-Hansen i wsp., którzy sugerują istnienie u części pacjentów awenino-reaktywnych limfocytów T obecnych w śluzówce jelita cienkiego i powodujących jej zmiany w trakcie spożywania owsa. Sposób identyfikacji pacjentów dobrze tolerujących owies jest zadaniem na następne lata, tym bardziej, że dodatek owsa do diety bezglutenowej poprawia jej walory smakowe, jest źródłem błonnika pokarmowego, a także żelaza, cynku i tiaminy (25).

Liczne kontrowersje budzi także spożywanie przez pacjentów z celiakią skrobi pszennej. Stosowanie skrobi pszennej nie jest obecnie zalecane w Ameryce Północnej, ale w postaci oczyszczonej jest ona wykorzystywana w niektórych krajach europejskich jako składnik diety bezglutenowej. Na podstawie danych z piśmiennictwa wydaje się, że stosowanie skrobi pszennej u pacjentów z celiakią jest bezpieczne i dobrze tolerowane pod warunkiem ścisłego przestrzegania przez nich diety bezglutenowej.

Przestrzeżenie diety bezglutenowej wpływa korzystnie rokowniczo na przebieg choroby trzewnej, bowiem badania populacyjne wykazały większą umieralność z powodu nowotworów u chorych z nie leczoną celiakią.

Ponieważ u podłoża zmian obserwowanych w chorobie trzewnej leży nieprawidłowa reakcja immunologiczna, ingerencja w odpowiedź układu odpornościowego mogłaby pozwolić na stworzenia nowych metod leczenia choroby trzewnej. Pod koniec XX wieku, kiedy udowodniono udział cytokin w patogenie choroby trzewnej, uwagę skupiono na poszukiwaniu metod modulowania ich sekrecji poprzez bądź zahamowanie wydzielania cytokin prozapalnych, bądź też pobudzenie produkcji cytokin antyzapalnych. Na modelu

zwierzęcym wykazano, że zmiany histologiczne w błonie śluzowej mogą być blokowane przez dodanie przeciwciał anty-IFN- γ lub anty- TNF- α (77, 155).

Od lat siedemdziesiątych XX wieku podejmowano próby stosowania glikokortykosteroidów lub innych leków o działaniu immunosupresyjnym (cyklosporyny czy azatiopryny) w leczeniu choroby trzewnej. Badania te zakończyły się jednak niepowodzeniem. Pod koniec lat dziewięćdziesiątych podjęto próby leczenia rekombinowaną ludzką IL-10, która hamować miała odpowiedź immunologiczną limfocytów T i monocytów oraz limfocytów B (21). Ponadto poprzez regulację ekspresji genów blokowałaby sekrecję innych cytokin o działaniu prozapalnym, takich jak TNF- α , IL-1, czy IL-6. Jednak wyniki, jakie uzyskano również nie budzą entuzjazmu.

Dalsze badania nad nowymi metodami leczenia choroby trzewnej powinny być interdyscyplinarne

i zmierzać w kierunku:

- indukcji doustnej tolerancji (immunologia)
- opracowania immunomodulujących szczepionek dojelitowych (immunologia kliniczna, wakcynologia)
- poszukiwania możliwości ograniczenia ekspresji lub wyeliminowania nieprawidłowych genów (inżynieria genetyczna)
- wprowadzenia skринingu (epidemiologia)
- stworzenia odmian zbóż nie zawierających szkodliwych prolamin (biotechnologia)
- rozwoju nieinwazyjnych metod diagnostycznych (serologia)
- poszukiwania innych metod leczenia (np. PGE₂, antyoksydanty, cytokiny lub ich antagoniści) (farmakologia, biochemia kliniczna).
Teorie patogenetyczne.

Piśmiennictwo:

1. Kagnoff M. F. Celiac disease pathogenesis: the plot of thickens. *Gastroenterology* 2002; 123: 939-943 **2.** Schuppan D. Current concepts of coeliac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119:234-242 **3.** Szaflarska-Szczepanik A., Czerwionka-Szaflarska M. The frequency of occurrence and clinical picture of celiac disease in the parents of children with the disease. *Med Sci Monit.* 2001; 7(5): 971-976. **4.** Quarsten H., Mc Adam S.N., Jensen T., Arentz-Hansen H., Molberg R., Lundin K. E. A., Sollid L. M. Staining of celiac disease-relevant T cells by peptide-DQ2 multimers. *J Immunol.* 2001; 167(9): 4861-4868 **5.** Szaflarska-Szczepanik A., Miścicka-Śliwka D., Czerwionka-Szaflarska M. Asocjacja

alleli locus HLA DQ A1 z glutenozależną chorobą trzewną, *Prz Pediat.* 1996;26(3):32-38 **6.** Brandtzaeg P., Halstensen T.S., Kett K. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology* 1989; 97: 1562-1584 **7.** Hansson T., Ulfgren A.K., Lindroos E. Transforming growth factor-beta (TGF- beta) and tissue transglutaminase expression in the small intestine in children with coeliac disease. *Scand J Immunol.* 2002; 56: 530-537 **8.** Müller L., Szaflarska-Popławska A., Czerwionka-Szaflarska M. Analysis of profile of chosen cytokines in serum of patients with celiac disease. *J. Ped Gastroenterol Nutr.* 2004; 39(suppl. 1): 214 **9.** Müller L., Szaflarska-Popławska A., Odrowąż-Sypniewska G. Porównanie stężeń wybranych cytokin (IL-2, IL-6 i IFN-gamma) w surowicy krwi pacjentów z aktywną i nieaktywną postacią choroby trzewnej; *Adv Clin Exp Med.* 2005; 14(5): 953-958 **10.** Müller L., Szaflarska-Popławska A. Profil wybranych cytokin w aktywnej i nieaktywnej chorobie trzewnej. *Pediatr Współcz.* 2005; 7(3): 173-176 **11.** Szaflarska-Szczepanik A. Zmieniający się obraz kliniczny choroby trzewnej u dzieci w materiale własnym. *Pediatr Pol.* 2003; 78(1): 45-52 **12.** Szaflarska-Szczepanik A. Refractory celiac disease. *Gastroenterol Pol.* 2004; 11(5): 471-475 **13.** Corazza G.R., Vilanacci V. Celiac disease. *J Clin Pathol.* 2005; 58: 573-574 **14.** Kalantzis N., Papanikolaou I.S., Giannakoulopoulou E. Capsule endoscopy; the cumulative experience from its use in 193 patients with suspected small bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(62): 414-419 **15.** Cammarota G., Martino A., Pirozzi A. Direct visualization of intestinal villi by high-resolution magnifying upper endoscopy: a validation study. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60(5) **16.** Lee S.K., Green P.H. Endoscopy in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005; 21(5): 589-594 **17.** Wrońska E., Polkowski M., Butruk E. Endoskopia kapsułowa. *Gastroenterol Pol.* 2004; 11(4): 453-459 **18.** Czerwionka-Szaflarska M., Szaflarska-Popławska A., Müller L. Co nowego diagnostyce i leczeniu choroby trzewnej? *Acta Pneumon Allergol Pediat.* 2005; 9(2):85-90 **19.** Rostom A., Dube C., Cranney A. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128(4): S38-46 **20.** Hill I. D. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128(4): S25-32 **21.** Szaflarska-Szczepanik A. Assessment of correlation between the presence of antiendomysial antibodies and small intestine mucosal villous atrophy in the diagnosis of celiac disease. *Med Sci Monit.* 2002; 8(3): CR 185-188 **22.** Hozyasz K., Szaflarska-Popławska A., Ohtarzewski M., Mazur J., Müller L., Jabłońska E., Milanowski A. Stężenia cytruliny w pełnej krwi u chorych na celiakię. *Pol Merk Lek.* 2006; 20(116): 173-175 **23.** Gassler N., Kopisz J., Tehrani A. Expression of acyl-CoA synthetase 5 reflects the state of villous architecture in human small intestine. *J Pathol.* 2004; 202: 188-196 **24.** Szaflarska-Popławska A., Popławska C., Müller L., Bartuzi Z. Czy owies może być składnikiem diety bezglutenowej? *Pediatr*

Pol. 2005; 80(11): 1007-1010 **25**. Arentz-Hansen H., Fleckenstein B., Kolberg O. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. PLoS Medicine 2004; 1(1): 84-92.