

# Patologia wątroby w celiakii – badania własne i przegląd piśmiennictwa

## Liver injury in coeliac disease – own study and review of the literature

Anna Szaflarska-Popławska

Zakład Endoskopii i Badań Czynnościowych Przewodu Pokarmowego Wieków Rozwojowych *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (4):

DOI:

**Słowa kluczowe:** celiakia, hipertransaminazemia, autoimmunologiczne choroby wątroby, *celiac hepatitis*.

**Key words:** coeliac disease, hypertransaminasaemia, autoimmune liver diseases, *celiac hepatitis*.

---

**Adres do korespondencji:** dr hab. n. med. Anna Szaflarska-Popławska, Zakład Endoskopii i Badań Czynnościowych Przewodu Pokarmowego Wieków Rozwojowych, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.: +48 52 585 48 76, faks: +48 52 585 40 86, e-mail: aszaflarska@wp.pl

### Streszczenie

**Wprowadzenie:** Zaburzenia funkcji wątroby są jednymi z najczęstszych pozajelitowych objawów celiakii.

**Cel:** Ocena częstości występowania patologii wątroby u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w materiale własnym oraz podsumowanie danych z piśmiennictwa dotyczącego patologii wątroby u osób z celiakią.

**Materiał i metody:** Do retrospektywnej analizy zakwalifikowano wszystkich pacjentów, u których w latach 2005–2009 rozpoznano celiakię oraz oceniono parametry funkcji wątroby. Analizowano aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT) i asparaginianowej (AspAT) w momencie rozpoznania choroby oraz po ok. 12 mies. od momentu wprowadzenia diety bezglutenowej. Przeanalizowano przyczyny utrzymywania się podwyższonej aktywności ALAT i/lub AspAT po zastosowaniu leczenia dietetycznego.

**Wyniki:** Celiakię rozpoznano łącznie u 71 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku 2–27 lat (średnia wieku 11,48 roku), w tym u 49 pćci żeńskiej i 22 pćci męskiej. W momencie rozpoznania celiakii podwyższoną aktywność AspAT i/lub ALAT stwierdzono u 29 pacjentów (40,85%), w tym podwyższoną aktywność ALAT w zakresie 34–162 U/l (średnio 56,5 U/l) łącznie u 26 badanych (36,6%), a podwyższoną aktywność AspAT w zakresie 32–164 U/l (średnio 51,8 U/l) u 25 osób (35,2%). Po upływie około roku leczenia dietą bezglutenową w grupie 29 pacjentów z wyjściowo nieprawidłową aktywnością AspAT i/lub ALAT u 22 (75,9%) obserwowano normalizację powyższych parametrów. W grupie 7 osób, u których nie odnotowano normalizacji aktywności AspAT i/lub ALAT, u 1 chłopca rozpoznano wrzodziejące zapalenie jelita grubego i pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, u 1 dziewczynki (z cukrzycą typu 1) stwierdzono autoimmunologiczne zapalenie wątroby, pozostali 3 pacjenci nie przestrzegali zaleceń dietetycznych. U 2 pacjentów bez ustalonej przyczyny nie-

### Abstract

**Introduction:** Abnormalities of liver function are one of the main extraintestinal manifestations of coeliac disease.

**Aim:** To investigate the prevalence of liver diseases in children, teenagers and young adults in our own study and to review the literature regarding liver abnormalities in patients with coeliac disease.

**Material and methods:** All patients with coeliac disease recognised from January 2005 to December 2009, in whom aminotransferase activity was assessed, were retrospectively enrolled. Alanine (ALT) and aspartate (AST) transaminase activity were determined at coeliac disease diagnosis and after 12 months of a gluten-free diet. Causes of raised activity of serum transaminase after dietary treatment were analysed.

**Results:** Coeliac disease was recognised in 71 children, teenagers and young adults aged from 2 years to 27 years (mean 11.48 years), including 49 females and 22 males. Elevation of ALT and/or AST at coeliac disease diagnosis was observed in 29 patients (40.85%), including elevation of ALT activity from 34 U/l to 162 U/l (mean 56.5 U/l) in 26 patients (36.6%) and elevation of AST activity from 32 U/l to 164 U/l (mean 51.8 U/l) in 25 patients (35.2%). In a group of 29 patients with hypertransaminasaemia at coeliac disease diagnosis in 22 patients (75.9%) transaminases returned to normal within 12 months of gluten withdrawal. In a group of 7 patients without transaminase normalisation, in 1 child colitis ulcerosa and primary sclerosing cholangitis were recognised, in 1 child with type 1 diabetes mellitus autoimmune hepatitis was diagnosed and 3 other patients showed poor compliance with a gluten-free diet. In 2 patients without a known cause of mild increase in transaminase activity (33, 36 U/L) after 12 months of a strict gluten-free diet liver enzymes reverted to normal within more than 12 months of

znacznego podwyższenia aktywności AIAT (33 U/l, 36 U/l) po 12 mies. ścisłego przestrzegania diety bezglutenowej aktywność aminotransaminaz znormalizowała się i utrzymuje się w granicach normy w kolejnych badaniach wykonanych po ponad roku leczenia dietetycznego.

#### **Wnioski:**

1. Wszyscy pacjenci w momencie rozpoznania celiakii powinni mieć wykonywane badania biochemiczne oceniające czynność wątroby.
2. W razie stwierdzenia wyjściowej hipertransaminazemii konieczne jest monitorowanie aktywności transaminaz w czasie stosowania diety bezglutenowej.
3. Brak normalizacji aktywności transaminaz po 6–12 mies. leczenia dietetycznego wskazuje na konieczność diagnostyki pacjenta w kierunku nieprzestrzegania diety bezglutenowej lub współistnienia autoimmunologicznych schorzeń wątroby.

## **Wprowadzenie**

Celiakia jest enteropatią o podłożu autoimmunologicznym wywołaną spożyciem glutenu zawartego w pszenicy, życie lub jęczmieniu, występującą u osób predysponowanych genetycznie [1]. Częstość występowania tego schorzenia na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa oszacowano na 1 : 160 [2]. Charakterystyczne dla choroby zmiany histopatologiczne dotyczą błony śluzowej jelita cienkiego i obejmują częściowy, prawie całkowity lub całkowity zanik kosmków jelitowych, przerost krypt oraz limfocytozę śródnamionkową [1].

Celiakia jest typowym przykładem schorzenia ogólnoustrojowego, w którym narządem pierwotnie dotkniętym procesem chorobowym jest jelito cienkie, ale wtórne zmiany mogą dotyczyć wielu różnych tkanek, narządów i układów, takich jak skóra (*dermatitis herpetiformis*), zęby (defekty szkliwa zębowego), układ kostno-stawowy (osteopenia, osteoporoza, zapalenie stawów, bóle stawowe), nerwy (ataksja mózdkowa, polineuropatia, padaczka) czy rozrodczy (poronienia samoistne, mała masa urodzeniowa, opóźnione pokwitanie, przedwczesne przekwitanie). Różnorodność objawów klinicznych powoduje, że osoba z celiakią może szukać pomocy medycznej u lekarzy innych specjalności niż gastroenterolodzy, takich jak dermatolodzy, reumatolodzy, neurologi, psychiatry, ginekolodzy, endokrynolodzy, ortopedzi czy stomatolodzy [1]. W badaniach populacyjnych potwierdzono zwiększone ryzyko zachorowania na schorzenia wątroby u osób z celiakią. Ryzyko rozwoju celiakii w przypadku wcześniej rozpoznanego schorzenia wątroby było 4–6-krotnie większe niż w populacji ogólnej [3].

## **Cel**

Celem badania była ocena częstości występowania patologii wątroby u dzieci, młodzieży i młodych doro-

a gluten-free diet and were still lower than the upper normal limit during follow-up.

#### **Conclusions:**

1. In all patients with coeliac disease at diagnosis transaminase activity should be routinely checked.
2. In patients with hypertransaminasaemia at coeliac disease diagnosis liver enzymes should be re-evaluated on a gluten-free diet.
3. The persistently elevated serum activity of transaminases after at least 6-12 months of a gluten-free diet must be regarded as evidence of poor compliance with the diet or of a coexistent liver disease.

stych w materiale własnym oraz podsumowanie danych z piśmiennictwa dotyczącego patologii wątroby u pacjentów z celiakią.

## **Materiał i metody**

Do retrospektywnej analizy zakwalifikowano wszystkich pacjentów Katedry i Kliniki Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii oraz Przyklinicznej Poradni Gastroenterologicznej, u których od 1 stycznia 2005 r. do 31 grudnia 2009 r. rozpoznano celiakię zgodnie z obecnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci oraz oceniono parametry funkcji wątroby. Bioptaty błony śluzowej jelita cienkiego poddano ocenie histopatologicznej zgodnie z klasyfikacją Marsha zmodyfikowaną przez Oberhubera [4]. Analizowano wyniki badań aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) i asparaginianowej (AspAT) we krwi pacjentów w momencie rozpoznania choroby oraz po ok. 12 mies. od momentu wprowadzenia diety bezglutenowej. Za górną granicę normy dla aktywności obu enzymów uznano wartość 31 U/l. U wszystkich pacjentów przeanalizowano przyczyny utrzymywania się podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych po zastosowaniu leczenia dietetycznego.

## **Wyniki**

W analizowanym czasie celiakię rozpoznano łącznie u 71 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku 2–27 lat (średnia wieku w momencie rozpoznania choroby 11,48 roku), w tym u 49 ptc. żeńskiej i 22 ptc. męskiej. U wszystkich 71 pacjentów stwierdzono typowe dla celiakii zmiany histopatologiczne w obrębie błony śluzowej jelita cienkiego (zmiany typu 3c wg zmodyfikowanej klasyfikacji Marsha u 49 pacjentów, zmiany typu 3b – u 19 pacjentów, zmiany typu 3a – u 3 pacjentów), a u 70

badanych obecność surowiczych przeciwciał antyendomyśialnych (u 1 seronegatywnego dziecka celiakię rozpoznano na podstawie kryterium „trzech biopsji”).

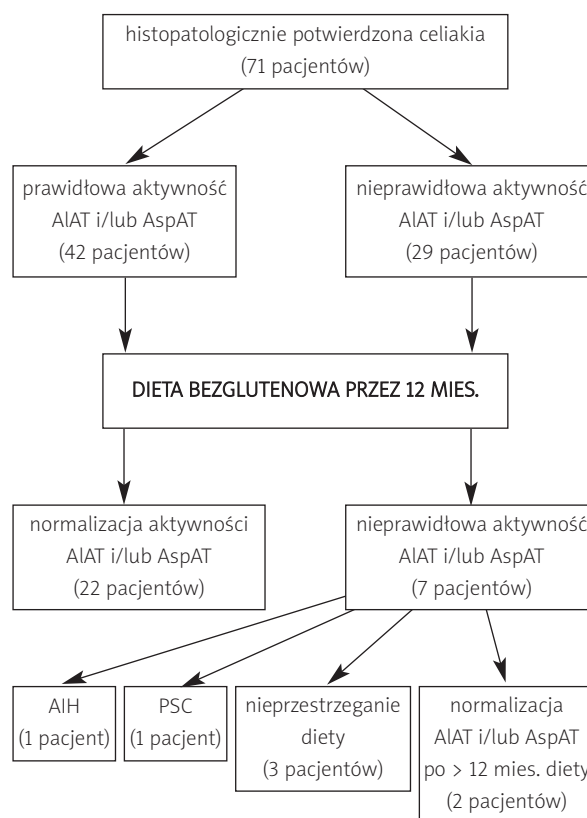
Biorąc pod uwagę obraz kliniczny, celiakię typową rozpoznano u 30 pacjentów, nietypową – u 33 pacjentów i niemą klinicznie – u 8 badanych.

W momencie rozpoznania choroby podwyższoną aktywność AspAT i/lub AlAT odnotowano u 29 pacjentów (40,85%), w tym podwyższoną aktywność AlAT w zakresie 34–162 U/l (średnio 56,5 U/l) stwierdzono łącznie u 26 pacjentów (36,6%). U 3 pacjentów aktywność AlAT mieściła się w granicach 100–200 U/l. Podwyższoną aktywność AspAT w zakresie 32–164 U/l (średnio 51,8 U/l) zaobserwowano łącznie u 25 pacjentów (35,2%).

W grupie 8 osób z celiakią niemą klinicznie u 1 dziewczynki w momencie rozpoznania celiakii stwierdzono nieznacznie podwyższoną aktywność AlAT (34 U/l) i AspAT (32 U/l).

Po upływie około roku leczenia dietą bezglutenową w grupie 29 pacjentów z wyjściowo nieprawidłową aktywnością AspAT i/lub AlAT u 22 (75,9%) obserwowano normalizację powyższych parametrów. W grupie 7 pacjentów, u których nie odnotowano normalizacji aktywności AspAT i/lub AlAT, u 1 chłopca rozpoznano wrzodziejące zapalenie jelita grubego i pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC), u 1 dziewczynki (z cukrzycą typu 1) – autoimmunologiczne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH), u pozostałych 3 pacjentów na podstawie wnikliwego wywiadu oraz wyniku kontrolnego badania serologicznego (nadal obecne surowicze przeciwciała antyendomyśialne w rozcieńczeniu surowicy 1 : 20, 1 : 80 i 1 : 200) ustalono nieprzestrzeganie zaleceń dietetycznych. Tylko u 2 pacjentów w toku dalszej obserwacji nie stwierdzono przyczyny nieznacznego podwyższenia aktywności AlAT (33 U/l, 36 U/l) po 12 mies. ścisłego przestrzegania diety bezglutenowej. U obu pacjentów aktywność transaminaz znormalizowała się i utrzymuje się w granicach normy w kolejnych badaniach wykonanych po ponad roku leczenia dietetycznego (ryc. 1).

U obecnie 14-letniego chłopca diagnostykę gastrologiczną rozpoczęto w 8. roku życia z powodu występujących od około roku kilkakrotnie w ciągu doby luźniejszych stolców, okresowo z krwią oraz znacznego niedoboru masy ciała (wskaźnik masy ciała, *body mass index* – BMI – 13,85 kg/m<sup>2</sup>). W badaniach laboratoryjnych wykonanych w 8. roku życia wykazano podwyższoną aktywność AlAT (59 U/l, 45 U/l, 19 U/l), AspAT (60 U/l, 44 U/l, 33 U/l) oraz  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy – GGTP (160 U/l, 88 U/l), ale wobec szybkiej normalizacji tych parametrów i wykluczenia najczęstszych przyczyn



Ryc. 1. Syntetyczne przedstawienie cech badanych pacjentów

Fig. 1. Synthetic features of the patients surveyed

hipertransaminazemii (zakażenie HAV, HBV, HCV, CMV, EBV, *Toxoplasma gondii*, choroba Wilsona, niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny, mukowiscydoza) odstąpiono od inwazyjnej diagnostyki chorób wątroby. Na podstawie wyników badania histopatologicznego pobranych endoskopowo biopłatów błony śluzowej jelita cienkiego (zmiany typu 3c wg klasyfikacji Marsha) oraz badania serologicznego (przeciwciała antyendomyśialne obecne w rozcieńczeniu surowicy 1 : 2560) rozpoznano celiakię. W kolonoskopii stwierdzono niewielką nierówność błony śluzowej w kątnicy, zstępnicy i esicy, a w biopłatach pobranych z tych okolic niecharakterystyczne zmiany zapalne. Wobec braku pełnej remisji klinicznej (nadal luźne stolce) i okresowo nieprawidłowości biochemicznych (AlAT 38 U/l, AspAT 42 U/l, GGTP 160 U/l) w 9. roku życia po upływie roku od włączenia diety bezglutenowej ponownie przeprowadzono pełną diagnostykę gastrologiczną. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego biopłatów błony śluzowej jelita cienkiego stwierdzono całkowitą remisję zmian. Wobec typowego obrazu makroskopowego i mikroskopowego jelita grubego rozpoznano wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wyniki badań biochemicznych, immunologicznych i dodatkowych, w tym badania mikroskopowego biopunktatu wątroby, pozwoliły na rozpoznanie PSC. W leczeniu poza dietą bezglutenową zastosowano sulfasalazynę oraz kwas ursodeoksycholowy. Pacjent jest pod stałą opieką poradni gastrologicznej.

U obecnie 18-letniej pacjentki z cukrzycą typu 1 w 13. roku życia w ramach rutynowych badań skriningowych stwierdzono obecność przeciwciał antyendomyślnych. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego biopłatów jelita cienkiego (zmiany 3c wg klasyfikacji Marsha) rozpoznano celiakię i włączono dietę bezglutenową. W momencie rozpoznania aktywności ALAT i AspAT były podwyższone (odpowiednio 46 U/l i 42 U/l), ale zmniejszyły się po kilku miesiącach leczenia dietetycznego. Po upływie półtora roku od ustalenia rozpoznania celiakii pojawiły się bóle brzucha, nudności, złe samopoczucie i stany podgorączkowe, które były przyczyną kolejnej hospitalizacji pacjentki. W czasie ponownego pobytu w szpitalu na podstawie wyników badań biochemicznych (AspAT 254 U/l, ALAT 191 U/l, GGTP 65 U/l, fosfataza alkaliczna 277 U/l), immunologicznych oraz dodatkowych rozpoznano AIH.

## Przegląd piśmiennictwa i dyskusja

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa można wyróżnić dwie postaci uszkodzenia wątroby, ściśle związane z celiakią, różniące się odpowiedzią na dietę bezglutenową. Najczęstszą postacią schorzenia wątroby u osób z celiakią jest kryptogenna choroba wątroby, potencjalnie odwracalna po zastosowaniu leczenia dietetycznego. Autoimmunologiczne choroby wątroby występujące u chorych na celiakię nie odpowiadają na dietę bezglutenową [3].

Kryptogenną chorobę wątroby objawiającą się łagodnym uszkodzeniem wątroby w piśmiennictwie określa się jako *celiac hepatitis*. W jej przebiegu obserwuje się podwyższoną aktywność ALAT i AspAT oraz prawidłową aktywność fosfatazy alkalicznej, GGTP oraz prawidłowe stężenie bilirubiny. Aktywność transaminaz jest zazwyczaj podwyższona 2–3-krotnie, rzadko więcej niż 10-krotnie, najczęściej ALAT bardziej niż AspAT [5, 6]. W biopunktatach wątroby stwierdza się reaktywne, niespecyficzne zmiany zapalne w postaci łagodnego zapalenia okołowrotnego z rozrostem komórek Kupffera, naciekami z komórek jednojądrzastych, rzadko łagodnym stłuszczeniem wątroby lub włóknieniem [7].

Hipertransaminazemię obserwuje się u 39–47% dorosłych z nieleczoną chorobą trzewną oraz u 26–57% dzieci w momencie rozpoznania celiakii. U większości z nich nieprawidłową aktywność enzymów wątrobowych wykrywa się przypadkowo, diagnozując pacjentów z powodu objawów sugerujących występowanie zespo-

łu złego wchłaniania, takich jak niedokrwistość hipochromiczna słabo reagująca na suplementację doustną preparatami żelaza, osteoporoza, poronienia samoistne, hipoplazja szkliwa zębowego, aftowe zapalenie jamy ustnej, opryszczkowate zapalenie skóry czy niskorosłość [5]. Łagodne uszkodzenie funkcji wątroby może być jednak jedynym objawem celiakii. Szacuje się, że 9–11% pacjentów z hipertransaminazemią o nieustalonej etiologii (po wykluczeniu przyczyn wirusowych, autoimmunologicznych, metabolicznych, uszkodzenia toksycznego) spełnia kryteria diagnostyczne celiakii asymptomatycznej. Młodszy wiek pacjentów z hipertransaminazemią jako wiodącym objawem celiakii (średnia wieku 28 lat) w porównaniu z chorymi z objawami wskazującymi na zespół złego wchłaniania (średnia wieku 39 lat) sugeruje, że podwyższona aktywność transaminaz może być wczesnym markerem choroby [8].

U 85–100% osób z *celiac hepatitis* aktywność transaminaz normalizuje się po 6–12 mies. stosowania diety bezglutenowej. U części pacjentów w trakcie dalszej obserwacji obserwuje się ponowne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, często z towarzyszącym wzrostem stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy oraz obrazem ultrasonograficznym typowym dla stłuszczenia wątroby. Wiąże się to prawdopodobnie z dużą zawartością tłuszczów w niektórych produktach bezglutenowych [9].

W piśmiennictwie opublikowanym w ostatnich latach można znaleźć opisy przypadków lub serii przypadków dotyczących osób z celiakią, u których wystąpiło ciężkie uszkodzenie wątroby z jej zaawansowaną niewydolnością, dobrze reagujące na dietę bezglutenową. Opisywano nawet chorych ze schyłkową niewydolnością wątroby, u których zrezygnowano z transplantacji wątroby ze względu na istotną poprawę lub nawet normalizację funkcji wątroby po kilku miesiącach stosowania diety bezglutenowej [10, 11].

Do grupy chorób wątroby kojarzących się z celiakią należą schorzenia autoimmunologiczne. Szczególnie szeroko w piśmiennictwie badano związek celiakii z AIH, pierwotną żółciową marskością wątroby (*primary biliary cirrhosis* – PBC), PSC, autoimmunologicznym zapaleniem dróg żółciowych oraz z zespołami nakładania (*overlap syndrome*).

W systematycznym przeglądzie piśmiennictwa opublikowanym w 2010 r. [12] uwzględniono 21 prac dotyczących częstości występowania celiakii w różnych autoimmunologicznych schorzeniach wątroby. Badania te przeprowadzono w Europie i Stanach Zjednoczonych, z wyjątkiem dwóch prac pochodzących z Kanady i Argentyny. Stosowanie różnych metod diagnostycznych utrudnia porównanie wyników tych prac, a ograniczenie diagnostyki celiakii tylko do testów serologicz-

nych w większości publikacji uniemożliwia wiarygodną ocenę częstości występowania celiakii w określonych chorobach wątroby.

Na podstawie wyników 7 badań uwzględnionych w systematycznym przeglądzie piśmiennictwa (pomijając dwie prace z kilkusobowymi grupami pacjentów) [12] częstość występowania swoistych dla celiakii przeciwciał (EmA lub tTG) u osób z AIH oceniono na 3,9–36,6%, a częstość rozwoju celiakii potwierdzonej histopatologicznie na 2,76–6,4%. Biorąc pod uwagę dużą liczebność grup pacjentów z AIH, na szczególną uwagę zasługują prace Volty i wsp. [13], która powstała dzięki współpracy naukowców z Mayo Clinic (Rochester, USA) i University of Bologna (Włochy), oraz publikacja Czaja i wsp. z Mayo Clinic (Rochester, USA) [14]. W pierwszej z nich częstość występowania serologicznych markerów celiakii w dużej grupie 181 osób z AIH oszacowano na 4,4%, a potwierdzonej histopatologicznie celiakii – na 2,8%. Pacjenci z AIH z celiakią i bez celiakii nie różnili się między sobą pod względem wieku, płci, a także wskaźników aktywności choroby wątroby, włączając w to również obraz histopatologiczny biopatów tego narządu. Sześciomiesięczna dieta bezglutenowa przyniosła poprawę obrazu mikroskopowego w obrębie jelita cienkiego, ale nie zmieniła przebiegu choroby wątroby. W drugiej pracy [14] swoiste dla celiakii przeciwciała antyendomysialne (EmA) lub przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej (tTG) były obecne u 6,4% osób chorujących na AIH. W badaniach Volty i wsp. [13] dodatnie testy serologiczne występowały rzadziej u pacjentów z AIH typu 1 niż typu 2 (3,8% vs 8,3%), inaczej niż w pracy Villalta i wsp. (6,4% vs 0,0%) [15].

Do grupy chorób autoimmunologicznych wątroby ściśle związanych z celiakią należy również PBC. W pracach uwzględnionych w systematycznym przeglądzie piśmiennictwa [12] częstość występowania swoistych dla celiakii przeciwciał u osób z PBC mieściła się w zakresie od 0% [16] do 33,3% [17]. Na uwagę zasługują badania Gilletta i wsp. [18], którzy w grupie 378 osób z PBC obecność surowiczych przeciwciał antyendomysialnych IgAEmA lub przeciwko transglutaminazie tkankowej IgAtTG wykazali u 14,3% pacjentów, a obecność obu typów przeciwciał u 2,6% chorych. Volta i wsp. [19] w grupie 173 chorych na PBC u 7 osób (4%) stwierdzili obecność przeciwciał IgAEmA lub IgAtTG, a u wszystkich typowe dla celiakii zmiany zanikowe błony śluzowej jelita cienkiego o różnym stopniu nasilenia. Średnia wieku osób z rozpoznaniem celiakii wynosiła 55 lat (zakres wieku 43–70 lat), wszyscy pacjenci byli płci żeńskiej i poza dwoma nie mieli żadnych objawów wskazujących na zespół złego wchłaniania. Wprowadzenie diety bezglutenowej nie miało wpływu na obraz kliniczny choroby wątroby (żółtaczka, świąd skóry), wyniki badań bio-

chemicznych (aktywność fosfatazy alkalicznej, stężenie bilirubiny) oraz serologicznych (miano przeciwciał przeciwmitochondrialnych), jedynie u 2 pacjentek z objawami upośledzonego wchłaniania jelitowego uzyskano przyrost masy ciała i poprawę w zakresie parametrów czerwonekrwinkowych. Podobny jak Volta i wsp. odsetek pacjentów seropozytywnych (obecne IgAtTG lub IgAEmA) w dużych grupach 115 i 112 osób z PBC stwierdzili Habor i wsp. [20] oraz Rubio-Tapia i wsp. [21] (odpowiednio 6,9% i 6,3%). W dwóch badaniach [22, 23], w których rozpoznanie celiakii oparto na wyniku badania histopatologicznego biopatów błony śluzowej jelita cienkiego, częstość występowania choroby trzewnej u pacjentów z PBC oceniono na 6% i 4,9%.

Badano również związek celiakii z PSC. W największej liczebnie grupie pacjentów z tym schorzeniem w pracy Rubio-Tapia i wsp. [21] obecność swoistych dla celiakii przeciwciał IgAEmA lub IgAtTG wykazano u 11 ze 155 osób (7,1%). Kaukinen i wsp. [23] potwierdzili histopatologicznie celiakię u 4,8% badanych z PSC. W badaniach Volty i wsp. [19] celiakię rozpoznano u 1,6% pacjentów z PSC i nieswoistym zapaleniem jelit, głównie z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Ludvigsson i wsp. [3] wykazali ponad 4-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na PSC u pacjentów z wcześniej rozpoznaną celiakią (HR 4,12, 95% CI 2,12–8,00,  $p < 0,001$ ), a Lawson i wsp. [24] potwierdzili 3-krotnie większe ryzyko rozwoju PSC u osób z celiakią w porównaniu z populacją ogólną.

Bardzo nieliczne w piśmiennictwie prace dotyczą związku celiakii z autoimmunologicznym zapaleniem dróg żółciowych oraz z zespołami nakładania. Obecność przeciwciał antyendomysialnych IgAEmA i przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej IgAtTG wykazano u 4,8% pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem dróg żółciowych badanych przez Volta i wsp. [19], a oba typy wyżej wymienionych przeciwciał u 17,6% badanych przez Chatzicostas i wsp. [25]. U żadnej z seropozytywnych osób badanych w ostatniej wymienionej pracy nie stwierdzono typowych dla celiakii zmian w obrębie błony śluzowej jelita cienkiego. Przeciwciał swoistych dla celiakii nie znaleziono u żadnego z 5 pacjentów z zespołami nakładania badanych przez Germanisa i wsp. [26].

Na uwagę zasługuje praca Caprai i wsp. [27] nieuwzględniona w cytowanym wcześniej przeglądzie piśmiennictwa [12]. W grupie 140 dzieci z autoimmunologicznymi schorzeniami wątroby (19 z AIH, 2 z autoimmunologicznym zapaleniem dróg żółciowych, 2 z zespołami nakładania) u 23 rozpoznano celiakię. U 5 z nich ustalenie autoimmunologicznej choroby wątroby poprzedzało diagnozę niemej lub nietypowej postaci celiakii. U 18 pacjentów rozpoznanie celiakii poprzedzało diagnozę autoimmunologicznego schorzenia wątroby. U większości z nich

(u 16 z 18) w momencie rozpoznania choroby trzewnej obserwowano hipertransaminazemię, która utrzymywała się pomimo zastosowania ścisłej diety bezglutenowej, a u 2 pozostałych pacjentów rozwinęło się ostre zapalenie wątroby w trakcie leczenia dietetycznego. Autorzy pracy zwracają uwagę, że aż u 6 spośród 23 pacjentów w momencie rozpoznania schorzenia wątroby nie stwierdzono obecności żadnego ze znanych autoprzeciwciał typowych dla autoimmunologicznych chorób wątroby. Brak autoprzeciwciał typowych dla AIH u pacjentów ze współistniejącą celiakią i AIH obserwowali też Tosun i wsp. [28]. Diamanti i wsp. [29] wskazali również na konieczność wykonywania badań przesiewowych w kierunku celiakii jednocześnie z rozpoznaniem schorzenia wątroby ze względu na obserwowane znikanie swoistych dla celiakii przeciwciał w trakcie leczenia immunosupresyjnego lub glikokortykosteroidoterapii.

W piśmiennictwie niewiele jest prac dotyczących związku celiakii z niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) oraz niealkoholowym zapaleniem wątroby ze stłuszczeniem (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH). Niektórzy autorzy uważają, że NAFLD często współistnieje z celiakią [30], inni jednak przeczą istnieniu takiego związku [31]. Biorąc pod uwagę dużą częstość występowania stłuszczenia wątroby w krajach uprzemysłowionych, należy przypuszczać, że współwystępowanie NASH lub NAFLD i celiakii jest raczej koincydencją niż prawdziwą asocjacją. Koincydencją wydaje się również współwystępowanie celiakii i hemochromatozy sugerowane przez niektórych autorów [32].

Patogeneza uszkodzenia wątroby w celiakii nie jest w pełni znana. Zaburzenia wchłaniania jelitowego i związane z tym niedożywienie nie mogą być podstawową przyczyną uszkodzenia wątroby w celiakii, uwzględniając zwłaszcza fakt, że obecnie ciężkie niedożywienie jest obserwowane rzadko. Pewną rolę może odgrywać zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej dla antygenów i toksyn, a w konsekwencji ich działanie na wątrobę przez krążenie jelitowo-wątrobowe. Tę teorię wydaje się potwierdzać znacząco wyższa przepuszczalność jelitowa w testach obciążenia laktulozą/mannitolem u osób z celiakią i cechami uszkodzenia wątroby niż z prawidłową funkcją wątroby. Podobną dysfunkcję wątroby stwierdza się również w innych schorzeniach (nieswoiste zapalenia jelit, alergia pokarmowa), co sugeruje, że znaczenie ma raczej uszkodzenie błony śluzowej jelita cienkiego, a nie gluten [32].

Nie bez znaczenia w patogenezie uszkodzenia wątroby u chorych na celiakię jest przerost flory bakteryjnej jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth*) [33]. Pod uwagę bierze się również znaczenie zapalenia błony śluzowej jelita cienkiego, które prowa-

dzi do zwiększonej ekspozycji transglutaminazy tkankowej, głównego autoantygeny dla przeciwciał antyendomysialnych i przeciwko transglutaminazie tkankowej, obecnego w różnych narządach, w tym w wątrobie. Tezę tę potwierdza wykazanie obecności depozytów IgAtTG w biopunktatach wątroby u osób z celiakią i podwyższoną aktywnością aminotransferaz [34]. Przedłużona ekspozycja na gluten u nieleczonych pacjentów z celiakią może prowadzić do ewolucji potencjalnie odwracalnego kryptogennego uszkodzenia wątroby do nieodpowiadających na dietę bezglutenową schorzeń autoimmunologicznych. Eliminacja glutenu z diety u chorych na celiakię rozpoznaną we wczesnym dzieciństwie zapobiega wystąpieniu różnych schorzeń autoimmunologicznych, w tym obejmujących wątrobę [1].

W badaniach własnych nieprawidłową aktywność ALAT i/lub AspAT w momencie rozpoznania celiakii stwierdzono u 40,85%, w tym nieprawidłową aktywność ALAT u 36,6%, a AspAT – u 35,2% osób. Nieznacznie podwyższoną aktywność ALAT (34 U/l) i AspAT (32 U/l) odnotowano u 1 dziewczynki spośród 8 pacjentów z niemą klinicznie postacią choroby (badanej w kierunku celiakii w ramach populacyjnych badań przesiewowych). Odsetek osób z hipertransaminazemią był w badaniach własnych zbliżony do odnotowywanych w piśmiennictwie. W badaniach pediatrycznych częstość występowania hipertransaminazemii w momencie rozpoznania celiakii oszacowano na 32% [6] i 26% [35]. Średnia aktywność ALAT u chorych na celiakię w momencie rozpoznania choroby w badaniach własnych wynosiła 56,5 U/l (zakres 34–162 U/l) i była zbliżona do obserwowanej w badaniach Arslana i wsp. (70,5 ± 31,1 U/l) [35].

Normalizację aktywności transaminaz po roku stosowania diety bezglutenowej w badaniach własnych obserwowano u 75,9% dzieci z hipertransaminazemią w momencie rozpoznania celiakii. Był to odsetek niższy niż zarejestrowany w pozostałych badaniach pediatrycznych – 100% w badaniach Arslana i wsp. [35] i Farrego i wsp. [6]. Należy jednak uwzględnić fakt, że w cytowanych wcześniej badaniach wszyscy pacjenci ściśle przestrzegali diety bezglutenowej, podczas gdy w badaniach własnych 3 dzieci przyznało się do świadomego nieprzestrzegania zaleceń dietetycznych, co zresztą potwierdziły wykonane badania serologiczne (nadal obecne surowicze przeciwciała antyendomysialne). W przypadku obecnie 14-letniego chłopca wynik badania serologicznego był identyczny w momencie rozpoznania i po 12 mies. (IgAEmA w obu przypadkach obserwowane przy rozcieńczeniu surowicy 1 : 200), a pacjent pozostawał na zwykłej diecie. U 2 osób powodem utrzymywania się lub ponownego pojawienia się zwiększonej aktywności transaminaz były choroby autoimmunologiczne wątroby (AIH, PSC), często współistniejące z celiakią.

## Wnioski

1. Wszyscy pacjenci w momencie rozpoznania celiakii powinni mieć wykonywane badania biochemiczne oceniające czynność wątroby.
2. W razie stwierdzenia wyjściowej hipertransaminazemii konieczne jest monitorowanie aktywności transaminaz w czasie stosowania diety bezglutenowej.
3. Brak normalizacji aktywności transaminaz po 6–12 mies. leczenia dietetycznego wskazuje na konieczność diagnostyki pacjenta w kierunku nieprzestrzegania diety bezglutenowej lub współistnienia autoimmunologicznych schorzeń wątroby.

## Piśmiennictwo

1. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, et al. Coeliac disease – a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1205-16.
2. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, et al. Are we not over-estimating the prevalence of celiac disease in the general population? *Ann Med* 2010; 42: 557-61.
3. Ludvigsson JF, Elfström P, Broome U, et al. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 63-9.
4. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-94.
5. Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2009; 36: 62-70.
6. 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.
7. Maggiore G, Caprai S. Liver involvement in celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 809-11.
8. Volta U, Granito A, De Franceschi L, et al. Anti tissue transglutaminase antibodies as predictors of silent coeliac disease in patients with with hipertransaminasemia of unknown origin. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 420-5.
9. Selcuk H, Kanbay M, Nurat K, et al. Liver disfunction after a gluten-free diet in a patient with celiac disease: a new link? *Dig Dis Sci* 2006; 51: 213-4.
10. Ojetti V, Fini L, Zileri Sal Verme L, et al. Acute cryptogenic liver failure in an untreated coeliac disease patient: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 7: 1119-21.
11. Demir H, Yüce A, Çağlar M, et al. Cirrhosis in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 630-3.
12. Mirzaagha F, Azali SH, Islami F, et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. *Dig Liv Dis* 2010; 42: 620-3.
13. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, et al. Frequency and significance of antigliadin and antiendomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2190-5.
14. Czaja AJ, Shums Z, Donaldson PT, et al. Frequency and significance of antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 611-8.
15. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal* 2005; 19: 6-10.
16. Sjoberg K, Lindgren S, Eriksson S. Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease. Endomysial but not gliadin antibodies predict coeliac disease in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1162-7.
17. Macmathuna P, Farrant M, Kelleher D, et al. Circulating anti-gliadin antibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1990; 31: 1138A.
18. Gillett HR, Cauch-Dudek K, Jenny E, et al. Prevalence of IgA antibodies to endomysium and tissue transglutaminase in primary biliary cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 672-5.
19. Volta U, Rodrigo L, Granito A, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2609-13.
20. Habior A, Lewartowska A, Orłowska J, et al. Association of coeliac disease with primary biliary cirrhosis In Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 159-64.
21. Rubio-Tapia A, Abdulkarim AS, Wiesner RH, et al. Celiac disease autoantibodies in severe autoimmune liver disease and the effect of liver transplantation. *Liver Int* 2008; 28: 467-76.
22. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998; 42: 120-2.
23. Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122: 881-8.
24. Lawson A, West J, Aithal GP, et al. Autoimmune cholestatic liver disease in people with celiac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 401-5.
25. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Drygiannakis D, et al. Primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis are not associated with celiac disease in Crete. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 5.
26. Germanis AE, Yiannaki EE, Zachou K, et al. Prevalence and clinical significance of immunoglobulin A antibodies against tissue transglutaminase in patients with diverse chronic liver diseases. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 941-8.
27. Caprai S, Vajro P, Ventura A, et al. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 803-6.
28. Tosun MS, Ertekin V, Selimoglu MA. Autoimmune hepatitis associated with celiac disease in childhood. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 898-900.
29. Diamanti A, Basso MS, Pietrobattista A, et al. Prevalence of celiac disease in children with autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 963-7.
30. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, et al. Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 333-6.
31. Nehra V, Angulo P, Buchman AL, et al. Nutritional and metabolic considerations in the etiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2347-52.
32. Freeman HJ. Hepatobiliary and pancreatic disorders in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1503-8.
33. Stevens FM, McLoughlin RM. Is celiac disease a potentially treatable cause of liver failure? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1015-7.

34. Karponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* 2004; 53: 641-8.
35. Arslan N, Büyükgöbüz B, Öztürk Y, et al. The prevalence of liver function abnormalities in pediatric celiac disease patients and its relation with intestinal biopsy findings. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 424-7.