

SŁOWO WSTĘPNE



prof. dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska

Szanowni Państwo!

Oddaję do rąk Czytelników monografię poświęconą wybranym chorobom autoimmunizacyjnym u dzieci. Pracując na oddziale diabetologii dziecięcej, w ostatnich latach obserwuję istotny wzrost zapadalności na cukrzycę typu 1 oraz coraz częściej spotykam pacjentów z innymi chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym. W patogenezie tej grupy chorób uwzględnia się wpływ czynników środowiskowych i predyspozycję genetyczną. Ze względu na degradację środowiska, która stale postępuje, należy się spodziewać dalszego wzrostu zapadalności na choroby z autoagresji. W praktyce oznacza to rosnącą liczbę dzieci z chorobami autoimmunizacyjnymi pod opieką lekarza pediatri. Od wiedzy lekarza pediatri zależą szybka diagnoza i skierowanie do specjalisty, jak również dalsza opieka nad pacjentem z już rozpoznaną chorobą autoimmunizacyjną.

Autorzy monografii są specjalistami, klinicystami i nauczycielami akademickimi, którzy dołożyli wszelkich starań, aby przekazać praktyczną wiedzę opartą na najnowszych doniesieniach naukowych. Szczególny nacisk położyliśmy na objawy, diagnostykę i leczenie, w tym na postępowanie w sytuacjach szczególnych, takich jak choroba czy zabieg operacyjny.

Dużo uwagi poświęciliśmy cukrzycy typu 1, która jest najczęstszą chorobą metaboliczną u dzieci. Pacjenci wymagają szybkiej diagnozy, aby zapobiec rozwojowi kwasicy ketonowej. Niestety nadal u 40-50% dzieci cukrzyca rozpoznawana jest zbyt późno. Wiele miejsca w publikacji zajmują autoimmunizacyjne choroby tarczycy i celiakia, które często obserwujemy u naszych pacjentów. Choroby te zwykle przebiegają bezobjawowo lub skąpoobjawowo i wymagają wykonania badań laboratoryjnych w celu ustalenia rozpoznania. Pozostałe rozdziały poświęcone są chorobom autoimmunizacyjnym rzadziej występującym u dzieci, w tym chorobom autoimmunizacyjnym tkanki łącznej, nadnerczy, układu nerwowego oraz skóry.

Mam nadzieję, że udało się nam przekazać w jasny i przejrzysty sposób rzetelną wiedzę lekarzy praktyków, która będzie pomocna w codziennej pracy lekarza pediatri.

Na zakończenie chciałabym podziękować wszystkim autorom za poświęcony czas i zaangażowanie w przygotowanie niniejszej monografii.

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska

PEDIATRIA

po Dyplomie

- 6** **Celiakia – choroba, o której trzeba pamiętać**
dr n. med. Katarzyna Dzygało
- 17** **Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci**
dr n. med. Lidia Groele, dr n. med. Marcin Dziekiewicz
- 23** **Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży**
dr n. med. Katarzyna Dzygało
- 34** **Autoimmunizacyjne choroby tarczycy u dzieci**
dr n. med. Katarzyna Piechowiak, dr hab. n. med. Anna Kucharska
- 44** **Choroba Addisona (pierwotna niedoczynność kory nadnerczy)**
lek. Jędrzej Nowaczyk
- 52** **Autoimmunizacyjne zespoły wielogruczołowe**
lek. Jędrzej Nowaczyk

PEDIATRIA

po Dyplomie

- 59** Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
prof. dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska, lek. Beata Kołodziejczyk
- 67** Łuszczyca
dr n. med. Agnieszka Kowalska, lek. Anna Skrok
- 78** Łysienie plackowate, bielactwo nabyte
dr n. med. Agnieszka Kowalska, dr n. med. Katarzyna Anna Kisiel
- 91** Stwardnienie rozsiane u dzieci
lek. Wojciech Szypowski
- 96** Autoimmunizacyjne zapalenie mózgu
dr n. med. Lidia Groele, dr n. med. Małgorzata Bilska

Celiakia – choroba, o której trzeba pamiętać

- Rozpoznawanie celiakii: obraz kliniczny, badania serologiczne, genetyczne i biopsja jako złoty standard
- Dieta bezglutenowa jako główna metoda leczenia celiakii – co pacjent wiedzieć powinien
- Diagnostyka różnicowa: zanik kosmków bez celiakii, alergia na pszenicę, nieceliakalna nadwrażliwość na gluten



dr n. med. Katarzyna Dzygała

Oddział Kliniczny Diabetologii Dziecięcej i Pediatrii, Klinika Pediatrii, Dziecięcy Szpital Kliniczny im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Celiakia jest glutenozależną, autoimmunologiczną enteropatią jelita występującą u osób genetycznie predysponowanych. Może rozwinąć się w każdym wieku. Obraz kliniczny jest bardzo zróżnicowany: z szerokim spektrum objawów, różnym nasileniem zmian histopatologicznych, wśród których najbardziej charakterystyczny jest zanik kosmków jelitowych. Badania diagnostyczne w kierunku celiakii, w szczególności badania serologiczne i biopsję (złoty standard), należy wykonywać na diecie zawierającej gluten. „Rozpoznanie bez biopsji” może zostać ustalone po jednoczesnym spełnieniu surowych kryteriów. Leczenie celiakii to przede wszystkim przestrzeganie diety bezglutenowej.

Epidemiologia

Celiakia jest jedną z najczęstszych chorób autoimmunizacyjnych: występuje u ok. 1% (mediana 0,7%) populacji^{1,2}. Szacuje się, że dotyka ona 1/100 osób na całym świecie, a częstość jej występowania stale wzrasta, szczególnie w późniejszym wieku². Choroba cechuje się różnorodnością oraz niespecyficznymi objawami podmiotowych i przedmiotowych i może się ujawnić w każdym wieku. Początkowo uważano, że rozpoznawana jest głównie u dzieci (ze szczytem w 2 r.ż.). Obecnie zdecydowaną większość przypadków wykrywa się u osób >20 r.ż., zwykle w wieku 30-50 lat (średnio 45 lat), częściej u kobiet³. U znacznego odsetka celiakia pozostaje jednak niezdiagnozowana lub zdiagnozowana z opóźnieniem⁴. Związane jest z długotrwałym i znacznym pogorszeniem jakości życia³, dlatego kluczowa dla wczesnego rozpoznania jest znajomość objawów celiakii, grup ryzyka jej wystąpienia oraz zasad diagnostyki.

Gluten

Gluten to nierozpuszczalna w wodzie frakcja białek roślinnych niektórych zbóż, należących do grupy prolamin – nierozpuszczalnych w alkoholu glutenin i rozpuszczalnych w alkoholu gliadyn. Źródłem glutenu są głównie wszystkie zboża tradycyjne, jak pszenica, jęczmień czy żyto. Zawarty w mąkach gluten połączony z wodą tworzy plastyczną strukturę ciasta na makarony czy pieczywo, a z dodatkiem drożdży zapewnia porowatą strukturę ciastom drożdżowym. Gluten wywołuje nieprawidłową reakcję organizmu nie tylko w celiakii, ale również w alergii na pszenicę oraz w nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten/pszenicę (NCGS/NCWS – non-celiac gluten/wheat sensitivity).

Patogeneza

Celiakia jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Łączy się głównie z antygenem HLA-DQ2 (95% pacjentów), pozostała część ma antygen HLA-DQ8 (5% pacjentów). Znaczenie genów innych niż HLA dla podatności na ryzyko celiakii jest znacznie mniejsze niż haplotypów związanych z HLA⁵. U predysponowanych pacjentów pod wpływem glutenu dochodzi do nieprawidłowej odpowiedzi limfocytów T i wytworzenia swoistych przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej (anty-tTG – anti-tissue transglutaminase antibodies), przeciwciał przeciwgliadynowych, przeciwciał przeciwko deamidowanym peptydom gliadyny (anty-DGP – deamidated gliadin peptide antibodies) i przeciwko endomyzjum

mięśni gładkich (EMA)⁶. To silne powiązanie genetyczne odzwierciedla centralną rolę limfocytów T CD4+, ponieważ cząsteczki HLA związane z celiakią wiążą specyficzne peptydy glutenowe, które aktywują limfocyty T¹. Rola pomocniczych limfocytów T CD4+ w celiakii została potwierdzona przez izolację prozapalnych limfocytów T CD4+ swoistych dla glutenu z tkanki jelitowej pacjentów z celiakią⁵. W wyniku autoimmunologicznej reakcji zapalnej dochodzi do zaniku kosmków błony śluzowej jelita cienkiego. Wynikające z tego zmniejszenie powierzchni chłonnej skutkuje upośledzeniem wchłaniania składników odżywczych pochodzących z pokarmu. Dodatkowo u pacjentów z aktywną celiakią obserwuje się zwiększoną przepuszczalność jelit z nadekspresją zonuliny, modulatora funkcji ścisłych połączeń komórek nabłonka jelit⁷.

Pytanie, dlaczego celiakia u jednych osób się rozwija, a u innych nie, pozostaje bez odpowiedzi. Chociaż spożycie glutenu jest niezbędne do rozwoju choroby, to nie u wszystkich osób z predyspozycją genetyczną spożywających gluten choroba wystąpi. Co więcej, może się ona rozwinąć w późniejszym wieku, po wielu latach ekspozycji na gluten. Badania wskazują na szereg czynników środowiskowych, genetycznych i immunologicznych wpływających na rozwój choroby^{5,6}. W 2 dużych, wielośrodkowych międzynarodowych badaniach z randomizacją – PreventCD⁸ oraz CELIPREV⁹ – oceniano wpływ podawania glutenu we wczesnym okresie życia na ryzyko rozwoju celiakii w grupie dzieci z obciążeniem rodzinnym. Okazało się, że dla wystąpienia celiakii u dzieci z grupy ryzyka nie ma znaczenia ani wiek, w którym wdraża się gluten, ani karmienie piersią, tylko ilość glutenu wprowadzona do diety w 1 r.ż. – im go więcej, tym większe ryzyko choroby. Badanie CELIPREV wykazało ponadto, że wczesna ekspozycja w grupie ryzyka powoduje wcześniejsze ujawnienie się celiakii, ale ostatecznie nie zapobiega zachorowaniu. Rozważa się, że na wczesne ujawnienie się choroby trzewnej mogą mieć wpływ częste infekcje wirusowe, w szczególności rota-, adeno- i enterowirusowe, stan mikrobioty jelitowej i sytuacje mogące zaburzyć jej równowagę, jak rodzaj porodu, antybiotykoterapia we wczesnym dzieciństwie i wiele innych czynników^{1,5,10}.

Objawy

Zespół złego wchłaniania (z takimi objawami jak biegunka, utrata masy ciała i stolce tłuszczowe) był przez lata uważany za jedyną manifestację celiakii dotyczącą tylko dzieci¹⁰. Tę postać nazywamy klasyczną celiakią³. Na przestrzeni lat zaobserwowano zmianę obrazu klinicznego celiakii¹. Obecnie jawna, klasyczna celiakia, rozwijająca się głównie u małych dzieci, kobiet w ciąży czy osób starszych, występuje jedynie u 10% chorych. Różnorodność objawów klinicznych celiakii o różnym nasileniu sprawia, że wiele jej przypadków pozostaje nierozpoznanych. Postać bez objawów złego wchłaniania to nieklasyczna celiakia^{1,3}. Ze względu na częstą obecność objawów spoza przewodu pokarmowego, rzadko kojarzonych w pierwszej kolejności z celiakią, zdecydowana większość przypadków celiakii pozostaje niezdiagnozowana, pogarszając jakość życia tych pacjentów¹. Zjawisko to jest porównywane do góry lodowej – jawna, klasyczna celiakia stanowi zaledwie wierzchołek tej góry (ryc. 1). Niewątpliwie diagnostykę celiakii należy