



ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ

Αγακίδης Χαράλαμπος
Παιδογαστρεντερολόγος
Επιστημονικός Συνεργάτης
Α' Παιδιατρικής Κλινικής Α.Π.Θ.
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

«Σχολείο Τροφικής Αλλεργίας»
Ελληνική Παιδοαλλεργιολογική Εταιρεία
Θεσσαλονίκη, 10 Μαΐου 2014



Κοιλιοκάκη

Χρόνια, ανοσολογικά-
μεσολαβούμενη εντεροπάθεια του
λεπτού εντέρου που προκαλείται
από την έκθεση στη γλουτένη των
τροφίμων σε γενετικά
προδιατεθειμένα άτομα

Μηχανικό στρες
Χημικός ερεθισμός
Λοίμωξη

Αύξηση
βατότητας
εντερικού
επιθηλίου

Πεπτίδια
γλουτένης

Εντερικός αυλός

Ιστική
τρανσγλουταμινάση

Presentation to dendritic ce

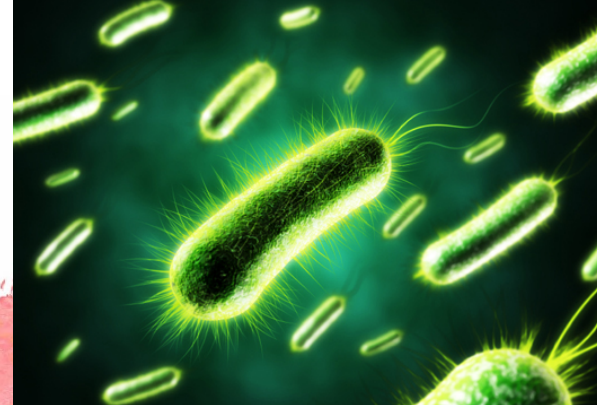
HLA-DQ2/8

Late exposure
to bacterial
antigens
(IL-12)

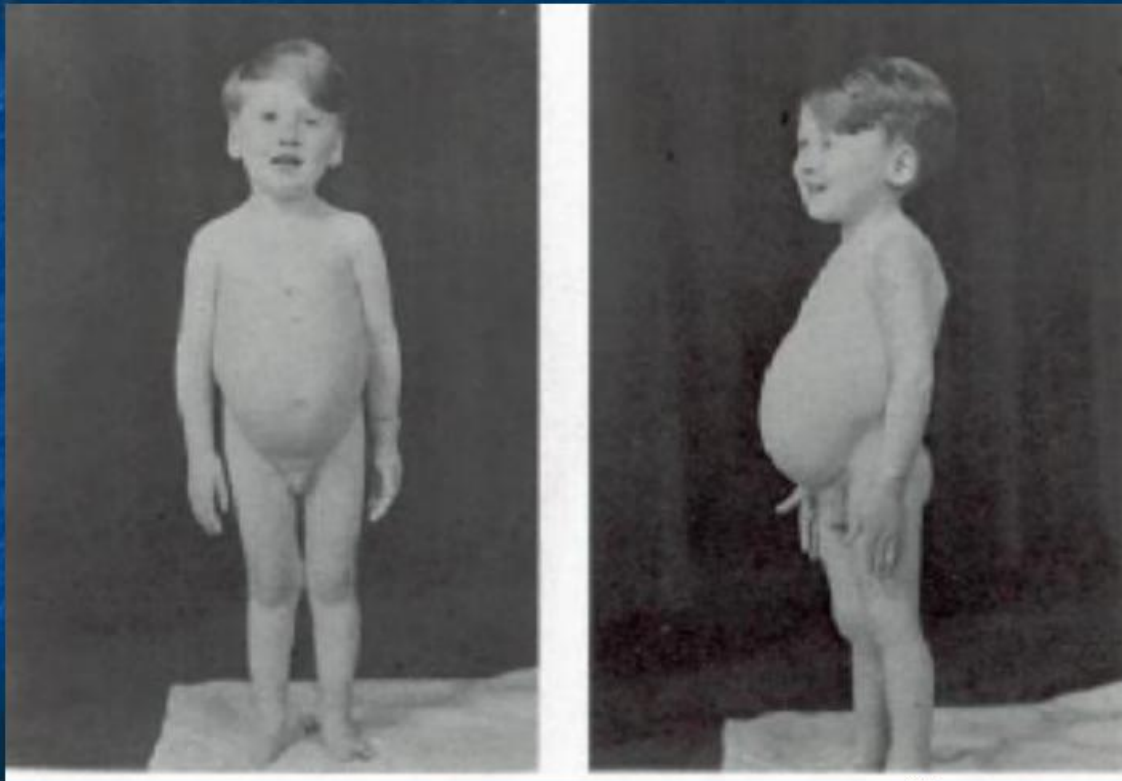
Mature
DC

CD4⁺
cells

Antigen
presentation
and T cell
receptor stimulation



Συνήθης παρουσίαση κοιλιοκάκης



Συνήθης παρουσίαση κοιλιοκάκης





Άτυπες εκδηλώσεις κοιλιοκάκης

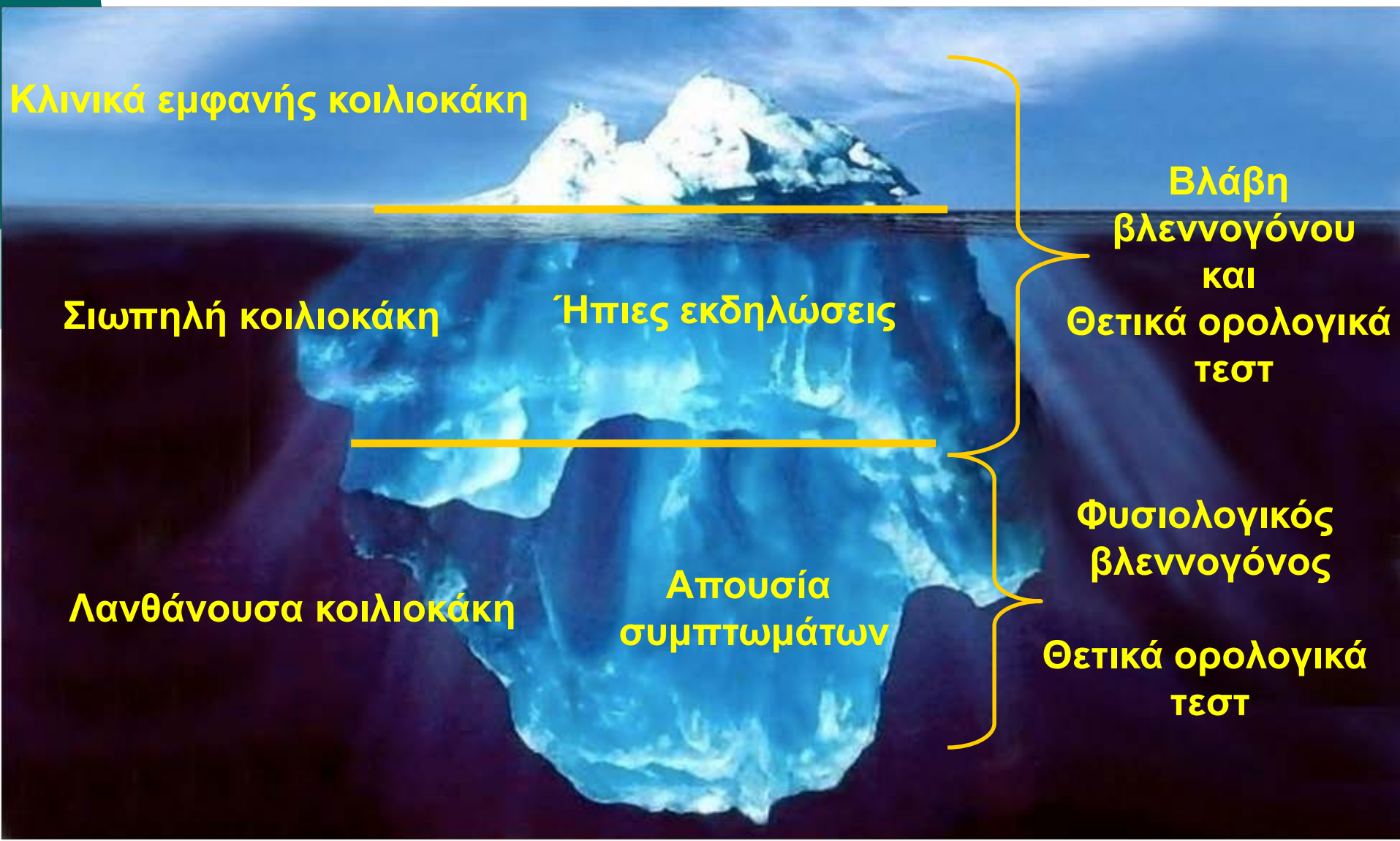
- Ήπια τρανσαμινασαιμία
- Σιδηροπενική αναιμία
- Χαμηλή οστική πυκνότητα/κατάγματα
- δυσκοιλιότητα
- Υποπλασία αδαμαντίνης
- Αμηνόρροια/ ελαττωμένη γονιμότητα
- Καθυστερήση εφηβείας
- Αφθώδη στοματίτιδα
- Λέμφωμα
- Νευρολογικές – ψυχιατρικές εκδηλώσεις



Νευρολογικές εκδηλώσεις κοιλιόκάκης

- Διατροφικές ελλείψεις και ανοσολογικός μηχανισμός
- Σε ενήλικες
 - Αταξία
 - Περιφερική νευροπάθεια
- Σε παιδιά
 - Κεφαλαλγία
 - Δεν έχει αποδειχθεί η σχέση κοιλιόκάκης και αυτισμού

Το παγόβουνο της κοιλιόκακης



Σε ποια ηλικία εκδηλώνεται η κοιλιόκάκη?

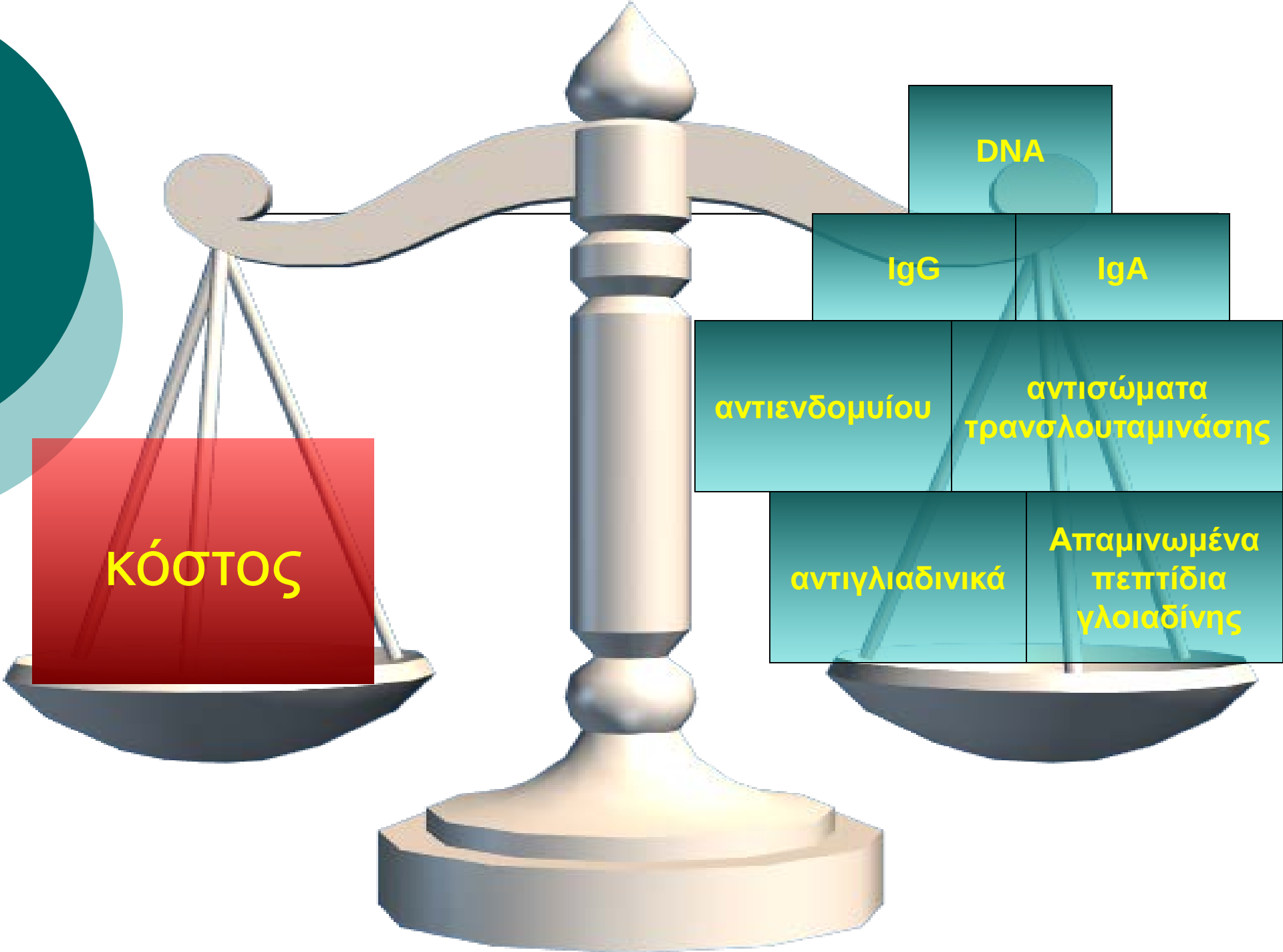
- Συνήθως, αλλά όχι αποκλειστικά, στη βρεφική ηλικία
- Καθυστερημένη εκδήλωση, με την επίδραση άγνωστων περιβαλλοντικών παραγόντων
- Αύξηση περιπτώσεων καθυστερημένης εκδήλωσης και μάλιστα μόνο με εξωεντερικές εκδηλώσεις
- Άτομα υψηλού κίνδυνου ίσως πρέπει να ελέγχονται ορολογικά ανά τακτά χρονικά διαστήματα

Ποιος πρέπει να ελέγχεται για κοιλιοκάκη

- Ομάδες υψηλού κινδύνου
 - Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
 - Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
 - Αυτοάνοση ηπατίτιδα
 - Σύνδρομο Turner, Williams, τρισωμία 21
- Συγγενείς 1^{ου} βαθμού
- Συγγενείς 2^{ου} βαθμού
 - Εφ' όσον υπάρχουν >1 άτομα με διαγνωσμένη κοιλιοκάκη στην οικογένεια



Ο δρόμος προς τη διάγνωση



κόστος

DNA

IgG

IgA

αντιενδομυίου

αντισώματα
τρανσλουταμινάσης

αντιγλιαδινικά

Απαμινωμένα
πεπτίδια
γλοιαδίνης

Ποιο είναι η κατάλληλη ορολογική δοκιμασία?

- Τα **αντιγλοιαδινικά** αντισώματα (ΑΓΑ) δεν ενδείκνυνται για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης
- Αντισώματα **έναντι των απαμινωμένων πεπτιδίων γλοιαδίνης** (ΑΠΓ) είναι πιο ειδικά από τα ΑΓΑ (ενεργοποίηση ειδικής ανοσίας)
- Τα αντισώματα **έναντι του ενδομύιου** (ΕΜΑ) έχουν την μεγαλύτερη ειδικότητα (97-100%).
- Τα αντισώματα **έναντι τρανσγλουταμινάσης** (ΤΡΑ) έχουν μεγάλη ευαισθησία (90-98%) αλλά χαμηλότερη ειδικότητα από τα ΕΜΑ
- Τα αντισώματα **κλάσης IgA** έχουν μεγαλύτερη διαγνωστική αξία από τα αντίστοιχα κλάσης IgG με εξαίρεση τα ΑΠΓ



Έλεγχος για κοιλιόκάκη

- Για παιδιά κάτω των 2 ετών
 - ΤΡΑ + ΕΜΑ/ΑΠΓ
- Για παιδιά μεταξύ 2 και 6 ετών
 - ΤΡΑ + ΕΜΑ
- Για παιδιά άνω των 6 ετών
 - ΤΡΑ

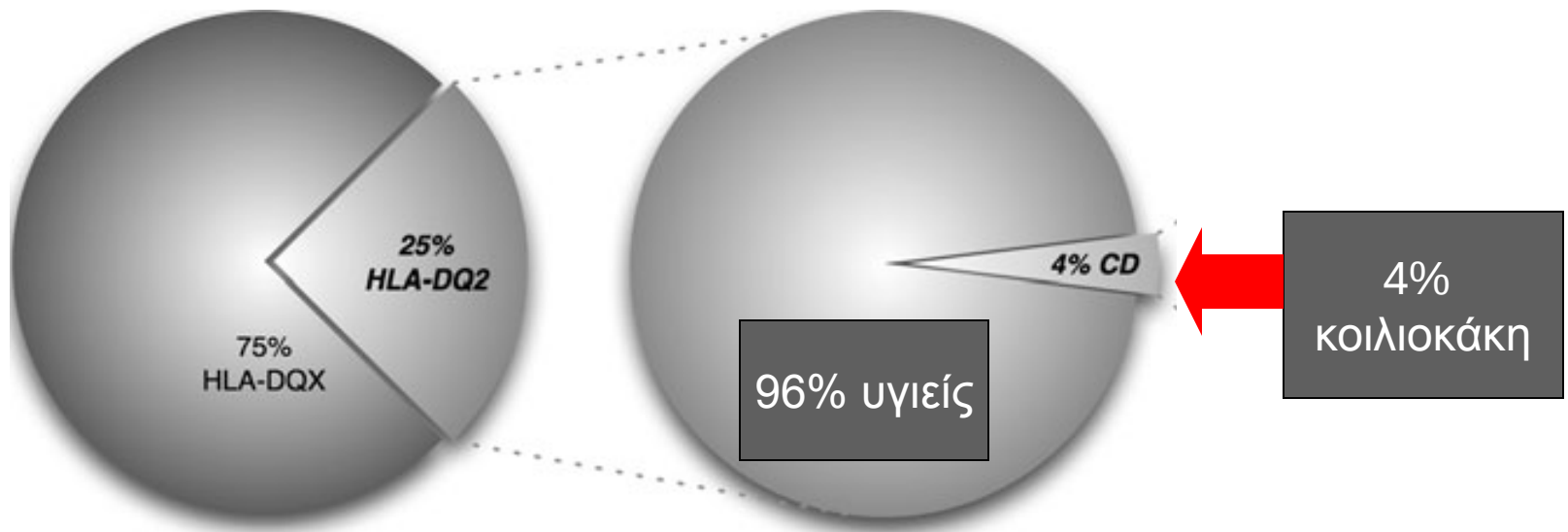


Πορεία των ορολογικών δεικτών μετά την έναρξη δίαιτας ελεύθερης γλουτένης

- Ασθενώς θετικοί ασθενείς μπορεί να αρνητικοποιηθούν σε λίγες εβδομάδες
- 80% έχει αρνητικούς δείκτες κοιλιοκάκης έπειτα από 6-12 μήνες δίαιτας
- 90% έχει αρνητικούς δείκτες έπειτα από 5 έτη δίαιτας.
- 95% έχει φυσιολογικές βιοψίες μετά από 2 έτη δίαιτας

Γενετικός έλεγχος

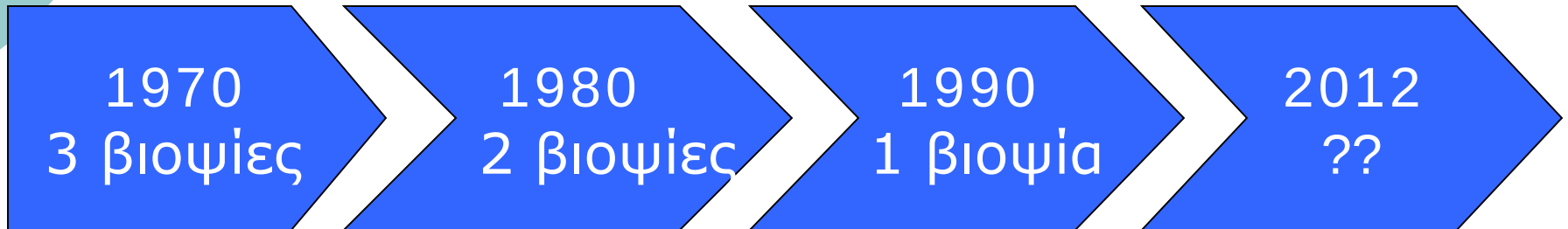
- Έλεγχος για παρουσία HLA DQ2/DQ8 αλληλοτύπων.
- Η παρουσία τους αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη κοιλιοκάκης



Ο ρόλος του γενετικού ελέγχου

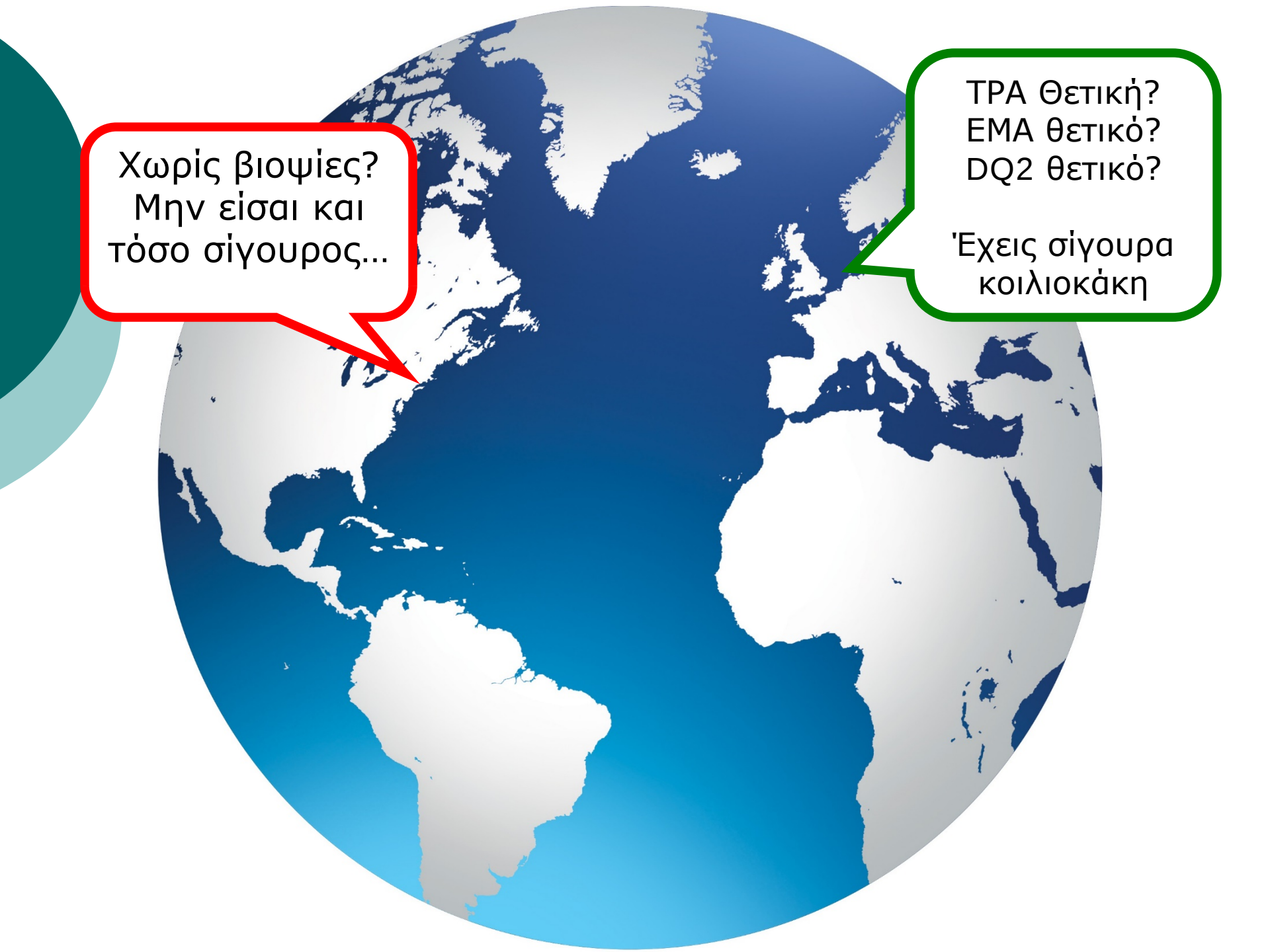
- Όχι δοκιμασία ρουτίνας λόγω χαμηλής θετικής προγνωστικής αξίας (12%)
- Χρήσιμο ως τεστ αποκλεισμού κοιλιοκάκης
 - Όταν τα ευρήματα της βιοψίας είναι αμφιλεγόμενα και οι ορολογικοί δείκτες αρνητικοί
 - Όταν ο ασθενής έχει ήδη τεθεί σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης πριν επιβεβαιωθεί η νόσος

Πορεία βιοψιών ανά τις δεκαετίες



Μπορεί να γίνει διάγνωση χωρίς βιοψίες?

- Ίσως όταν συντρέχουν όλες οι παρακάτω προϋποθέσεις (ESPGHAN)
 - Συμπτωματολογία κλασικής μορφής κοιλιοκάκης
 - Τρανσγλουταμινάση >10 φορές το ανώτερο όριο
 - Θετικό τεστ αντιενδομυίου
 - Θετικό DQ2/DQ8



Χωρίς βιοψίες?
Μην είσαι και
τόσο σίγουρος...

ΤΡΑ Θετική?
ΕΜΑ θετικό?
DQ2 θετικό?

Έχεις σίγουρα
κοιλιοκάκη

Αντίλογος

- Η διαγνωστική αξία των ορολογικών εξετάσεων εξαρτάται από την πιθανότητα παρουσίας νόσου (pretest probability)
- Τιμές τρανσγλουταμινάσης >300 μπορεί να είναι ψευδώς θετικές
- Κάθε θετικό τεστ κοιλιοκάκης στο γενικό πληθυσμό πρέπει πάντα να επιβεβαιώνεται με λήψη βιοψιών (Mayo Clinic Review 2013)
- Δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να επιβεβαιώνουν τις οδηγίες της ESPGHAN

Can We Really Skip the Biopsy in Diagnosing Symptomatic Children With Celiac Disease

To the Editor: In the March 2013 issue of the *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, Klapp et al (1) reviewed 150 symptomatic children with celiac disease, finding that the positive predictive value of applying these new criteria was

antibody concentrations >10 times the upper limit of normal. According to the new European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) guidelines on the diagnosis of CD, these patients would qualify for the option to omit the biopsies under the following conditions in addition to the high TG2 antibody concentrations: symptoms suggestive of CD, positive anti-endomysial antibodies in a second blood sample, HLA-DQ2 or -DQ8 positivity, and informed consent after discussion with a pediatric gastroenterologist (1). In 11 of 115 patients, abnormal findings were reported; however, we would consider some of them

10% παιδιών με θετικό ορολογικό έλεγχο για κοιλιοκάκη (αντιενδομυίου και τρανσγλουταμινάση) βρέθηκαν με επιπρόσθετη διάγνωση μετά τη διενέργεια ενδοσκόπησης και τη λήψη βιοψιών όπως γαστρίτιδα, ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, οισοφαγίτιδα λόγω παλινδρόμησης και ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα



Οδηγίες 2013 αμερικανικού
κολλεγίου γαστρεντερολογίας «....η
λήψη βιοψιών εξακολουθεί να
αποτελεί κρίσιμο στοιχείο της
διαγνωστικής εκτίμησης ατόμων με
συμπτώματα κοιλιοκάκης...»



Ποιος ο κίνδυνος έναρξης δίαιτας ελεύθερης γλουτένης χωρίς επιβεβαίωση της νόσου?

- Η διάγνωση καθίσταται δυσχερής ή αδύνατη
- Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών θα βελτιωθεί ακόμη και αν δεν έχει κοιλιοκάκη
- Πολλοί από αυτούς έχουν ευαισθησία στη γλουτένη μη κοιλιοκακικού τύπου (non celiac gluten sensitivity)



Ευαισθησία στη γλουτένη μη κοιλιοκακικού τύπου

- Κοιλιακό άλγος, διάταση, διάρροια, δυσκοιλιότητα, δερματίτιδα, αναιμία κ.α.
- Τα συμπτώματα σχετίζονται με τη λήψη γλουτένης και υποχωρούν με τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης
- Δεν έχουν ανευρεθεί ειδικοί ορολογικοί δείκτες



Διαφορές από κοιλιοκάκη

- Αρνητικά αντισώματα ΕΜΑ, ΤΡΑ ΑΠΓ (εξαίρεση ΑΓΑ σε 7,7-50%)
- Αρνητικά ευρήματα στη βιοψία
- HLA DQ2/8 θετικά μόνο στο 50%

Πότε πρέπει να εισάγεται η γλουτένη στη δίαιτα

- Πριν την ηλικία των 3 μηνών πολλαπλασιάζεται ο κίνδυνος για ανάπτυξη κοιλιοκάκης
- Η καθυστερημένη εισαγωγή γλουτένης στη δίαιτα καθυστερεί αλλά δεν αποτρέπει την εμφάνιση κοιλιοκάκης
- Η εισαγωγή της γλουτένης ενώ το παιδί ακόμη θηλάζει ίσως να καθυστερεί την εμφάνιση κοιλιοκάκης

Πιθανές συνέπειες λόγω μη συμμόρφωσης παιδιών με **σιωπηλή** κοιλιοκάκη

- Ελάττωση HDL με αύξηση κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων
- Αυξημένη συχνότητα οφθαλμικού καταρράκτη
- Αύξηση κινδύνου οστεοπόρωσης
- Αύξηση κινδύνου ενδομητρίωσης
- Αύξηση συχνότητας λεμφώματος του λεπτού εντέρου
- Αύξηση της θνησιμότητας

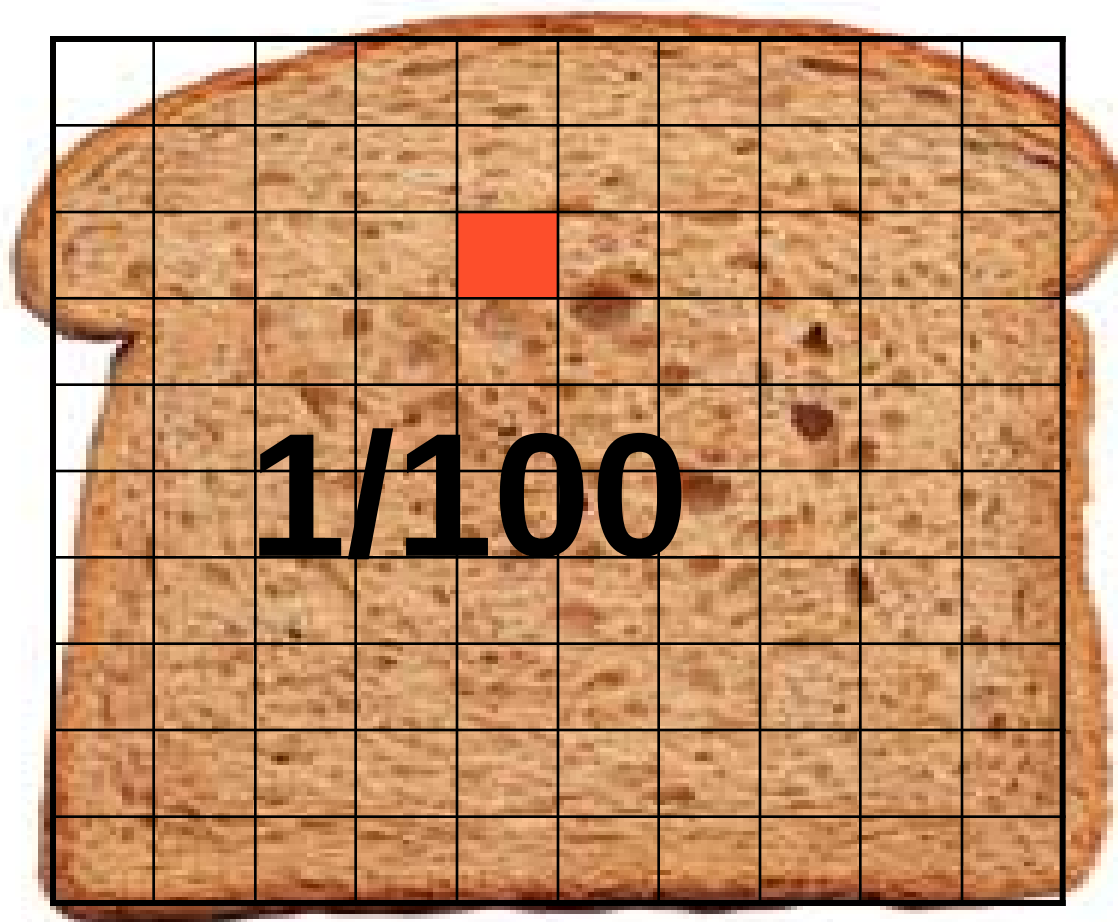
Ποια η αξία της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης σε παιδιά με **λανθάνουσα** κοιλιοκάκη?

- Δε φαίνεται να αυξάνεται η νοσηρότητα από την μη υιοθέτηση της δίαιτας
- 1/3 των ασθενών αναφέρει επιδείνωση της ποιότητας ζωής τους μετά την υιοθέτηση της δίαιτας
- Προς το παρόν δε φαίνεται να δικαιολογείται ο καθολικός έλεγχος για κοιλιοκάκη σε ασυμπτωματικό πληθυσμό

Πόση γλουτένη είναι ασφαλής

- Το όριο περιεκτικότητας διεθνώς έχει θεσπιστεί στα 20 ppm
- Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να αντιδρούν ακόμη και κάτω από αυτό το όριο
- Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν κλινική βελτίωση με απόλυτο αποκλεισμό της γλουτένης (δίαιτα αποτελούμενη από φρούτα, λαχανικά, κρέας και ρύζι)

Πόση γλουτένη είναι ασφαλής



Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Gliadin Assessment in Processed Food Products Available for Persons With Celiac Disease: A Feasibility Study for Developing a Gluten-Free Food Database

Charalampos Agakidis, MD; Thomais Karagiozoglou-Lampoudi, et al

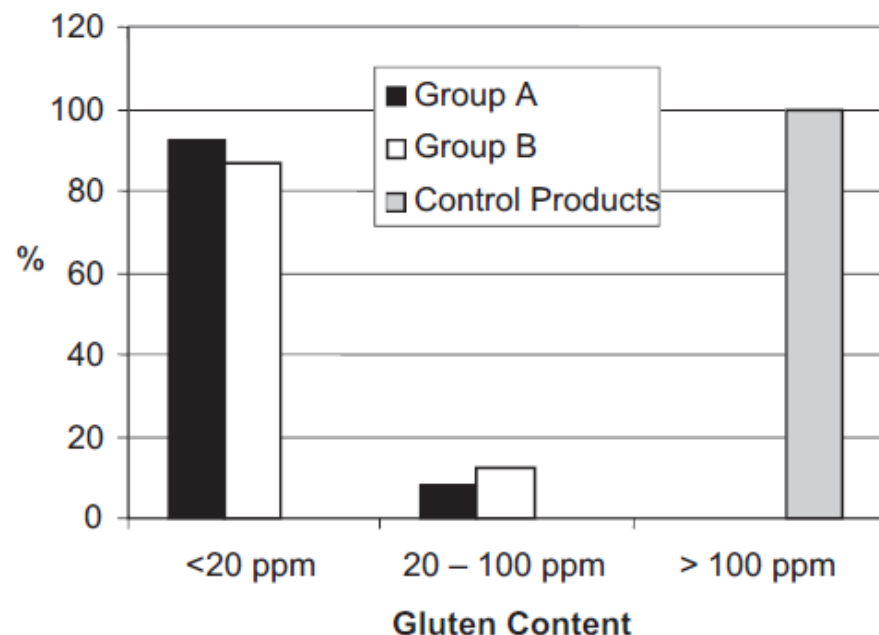
Nutrition in Clinical Practice / Vol. 26, No. 6, December 2011

Table 1. Gluten Content in Groups of Similar Items of the Processed Food Products Available for Persons With Celiac Disease

Processed Food Products	Group A (NFID Registered)		Group B (NFID Nonregistered)	
	No. Samples	Gluten Content, ppm, Mean $\pm$ SD (Range)	No. Samples	Gluten Content, ppm, Mean $\pm$ SD (Range)
Flours—cereals	10	8.8 $\pm$ 6.5 (0–18.1)	6	15.1 $\pm$ 13.0 (0.55–35.7)
Dairy ^a	9	9.2 $\pm$ 13.7 (0–39.0)	8	4.9 $\pm$ 6.2 (0–17.8)
Sweets	3	3.9 $\pm$ 6.8 (0–11.7)	—	
Miscellaneous ^b	4	7.7 $\pm$ 9.1 (0–17.5)	1	12.95
Total	26	8.7 $\pm$ 9.8 (0–39.0)	15	10.8 $\pm$ 10.6 (0–35.7)

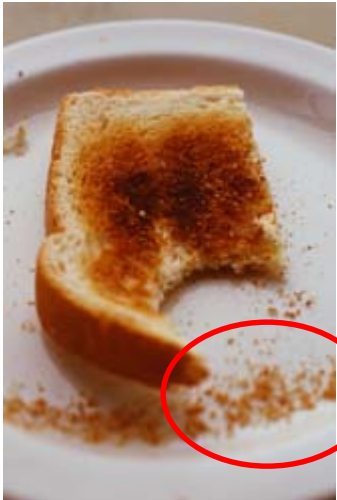
NFID, National Food Intolerance Database.

^a
^b



Most of the analyzed products included in the Greek NFID or listed in the lists of the local CA, even those not officially labeled “gluten free,” can be safely consumed by CDP.

Κρυφες πηγες μολυνσης με γλουτενη





Συνηθισμένες ελλείψεις κατά την δίαιτα ελεύθερη γλουτένης

- Η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης είναι συνήθως φτωχή σε:
 - Σίδηρο
 - Ψευδάργυρο
 - Φολικό οξύ
 - Σύμπλεγμα βιταμινών B
 - Βιταμίνη D και ασβέστιο
 - Φυτικές ίνες



Ποιος ο ρόλος της βρώμης

- Δεν έχει καθοριστεί το όριο τοξικότητας
- Λιγότερο τοξική από το σιτάρι κατά 90%
- Κάποιοι ασθενείς εκδηλώνουν συμπτώματα με την κατανάλωση βρώμης
- Συνιστάται αποχή από βρώμη το 1^ο χρόνο μετά τη διάγνωση
- Οι ασθενείς που καταναλώνουν βρώμη θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων

Ποιος ο ρόλος της βρώμης?

σιτάρι



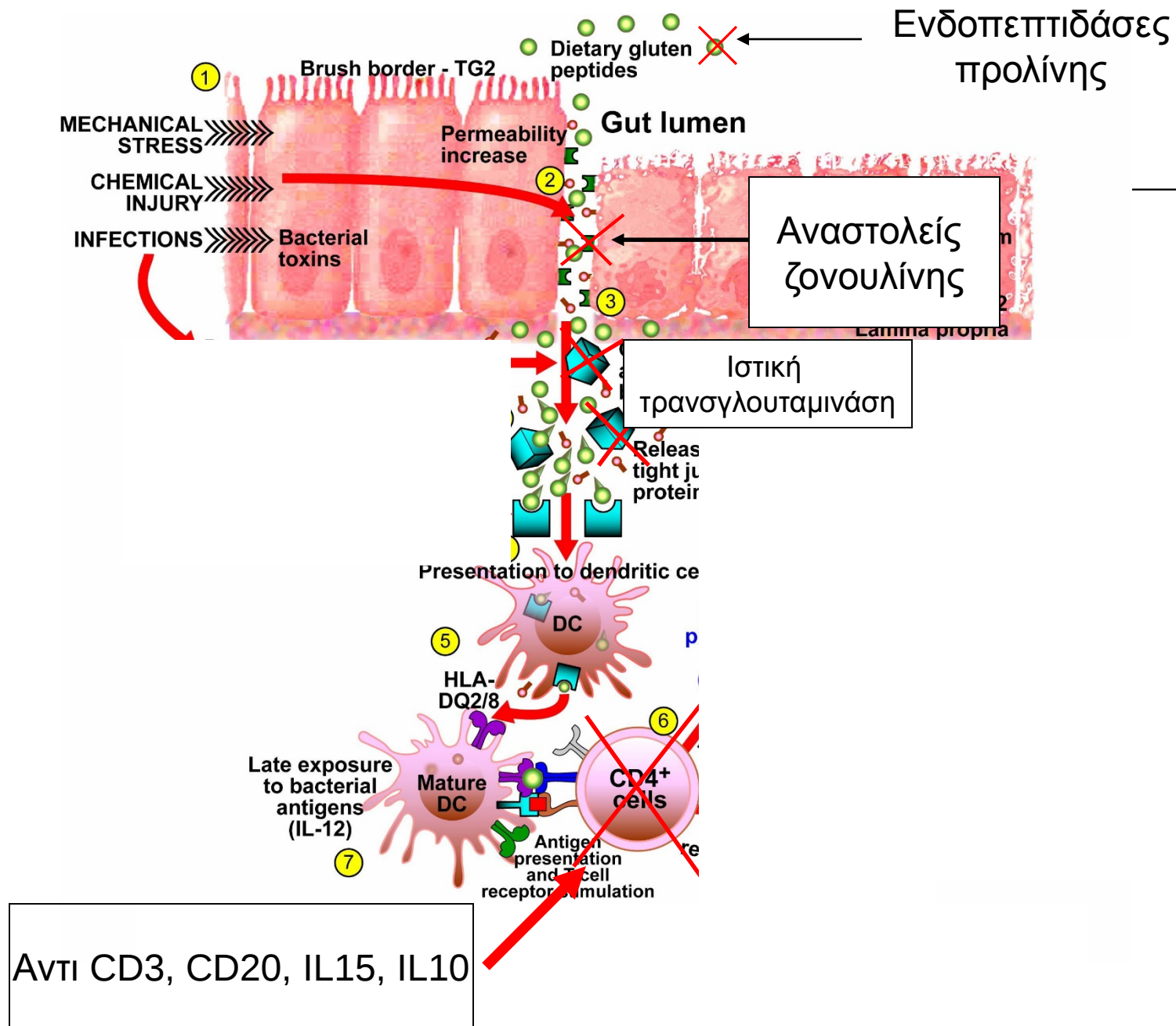
βρώμη





Μετά τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης ΤΙ??

Εναλλακτικές θεραπευτικές
προσεγγίσεις





ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

- Η κοιλιόκακη μπορεί να εμφανιστεί με πολλές μορφές
- Μπορεί να υποδυθεί διάφορα άλλα νοσήματα
- Η βιοψία (πριν την έναρξη αγωγής) αποτελεί την πιο αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδο
- Η διαιτητική αντιμετώπιση είναι αποτελεσματική αλλά παρουσιάζει συγκεκριμένες δυσκολίες
- Μελλοντικός στόχος: φαρμακευτική αντιμετώπιση

○ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

